Н. Н. Суворов
В. С. Шашков

ХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

АТОМИЗДАТ

Dobré Jane
v Něbe
a mamině
k úspoře
obětí
21/I-26.
modlí
se

Дорогим
Лёве и Гале
в знак нашей
старой дружбы и
совместной работы

21/I-76, Мс

Зо
ф

Н. Н. Суворов,
В. С. Шашков

МОСКВА АТОМИ

Н. Н. Суворов,
В. С. Шашков

ХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

МОСКВА АТОМИЗДАТ 1975

УДК 615.(3 : 7)

Суворов Н. Н., Шашков В. С. **Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений.** М., Атомиздат, 1975, 224 с.

Книга посвящена химии, биохимии, радиозащитным свойствам и фармакологии средств профилактики радиационных поражений. Основное внимание уделено четырем классам радиопротекторов: аминотиолам, их производным и другим серусодержащим соединениям; индолилалкиламинам; арилалкиламинам и другим биогенным аминам (гистамин, ацетилхолин). Рассмотрены вопросы синтеза, анализа, метаболизма этих соединений, связи их радиозащитной активности с химическим строением, фармакологические и токсикологические свойства и кратко изложены возможные механизмы радиозащитного действия.

Книга рассчитана на научных работников различного профиля (химиков, радиобиологов, фармакологов, биохимиков), интересующихся вопросами фармакохимической профилактики лучевой болезни.

Таблиц 46, список литературы — 640 названий.

С $\frac{50\,000-086}{034(01)-75}$ 86—75

© Атомиздат, 1975

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3
Введение 5
Список литературы 11

Глава I. АМИНОТИОЛЫ И ДРУГИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ 13

Основные синтетические методы 13
Химические и физико-химические свойства и анализ 15
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 15
Радиозащитные свойства 19
Фармакология 58
Возможные механизмы действия 96
Заключение 99
Список литературы 100

Глава II. ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ 108

Основные синтетические методы 108
Химические и физико-химические свойства и анализ 113
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 114
Радиозащитные свойства 122
Фармакология 139
Возможные механизмы действия 157
Заключение 160
Список литературы 161

Глава III. АРИЛАЛКИЛАМИНЫ 167

Основные синтетические методы 167
Химические и физико-химические свойства и анализ 170
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 171
Радиозащитные свойства 178
Фармакология 182
Возможные механизмы действия 194
Список литературы 196

Глава IV. ГИСТАМИН И АЦЕТИЛХОЛИН 199

Гистамин 199
Основные синтетические методы 199
Химические и физико-химические свойства и анализ 200
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 201
Радиозащитные свойства 203
Фармакология 205
Аналоги, гистаминосвобождающие вещества, антигистаминные препараты 206
Возможные механизмы действия 208

Ацетилхолин 209
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 210
Радиозащитные свойства 212
Фармакология 213
Возможные механизмы действия 214
Список литературы 214
Общее заключение 216
Список литературы 222

Николай Николаевич Суворов
Виктор Степанович Шашков

ХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Редактор *Л. В. Лещинская*
Художественный редактор *А. Т. Кирьянов*
Обложка художника *В. М. Прокофьева*
Технический редактор *И. Н. Подшебякин*
Корректор *Н. А. Смирнова*

Сдано в набор 27/V 1975 г. Подписано к печати 30/IX 1975 г. Т-15772. Формат 60×90 1/16. Бумага типографская № 2. Усл. печ. л. 14. Уч.-изд. л. 15,3. Тираж 1750 экз. Зак. изд. 71039. Зак. тип. 477. Цена 1 р. 69 к.
Атомиздат, 103031, Москва К-31, ул. Жданова, 5.

Московская типография № 6 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 109088, Москва, Ж-88, Южнопортовая ул., 24.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема поиска новых радиопротекторов, как и любого другого лекарственного препарата, должна включать четыре основных этапа:

1) химический синтез вещества;

2) изучение его радиозащитных свойств в опытах на мелких и крупных лабораторных животных;

3) изучение его фармакологических свойств и токсичности в острых и хронических опытах;

4) клиническое изучение.

В случае успеха необходимо также изучить фармакокинетику (скорость всасывания и выведения при различных путях введения) и метаболизм, создать оптимальную лекарственную форму, разработать технологию получения препарата. Отсюда видно, что эта проблема комплексная и должна решаться совместными усилиями химиков, радиобиологов, фармакологов, биохимиков и клиницистов. Ясно, что каждый из них, применяя специфические для каждой науки методы, должен в то же время быть ориентированным в смежных областях. Между тем такие руководства по химии, биохимии и фармакологии радиопротекторов практически отсутствуют. Есть много прекрасных руководств, посвященных какому-либо одному из указанных вопросов, хотя в большинстве случаев даже они написаны 5—10 лет тому назад и не отражают в полной степени современного состояния данной проблемы.

Мы взяли на себя смелость написать руководство по радиопротекторам, которое было бы доступно и для химика-синтетика, и для радиобиолога, и для фармаколога. Поэтому мы не стремились к монографическому изложению какого-либо одного вопроса.

Мы хорошо понимаем все трудности, стоящие перед нами. Насколько нам удалось их преодолеть, судить предоставляется читателю. Все замечания и пожелания авторы примут с глубокой благодарностью.

На протяжении двадцати лет мы дружно работали с рядом советских радиобиологов: В. В. Антиповым, М. В. Васиным, П. Г. Жеребченко, Е. А. Диковенко, Ю. Б. Кудряшовым,

В. Д. Рогозкиным, А. М. Русановым, П. П. Саксоновым, Л. Ф. Семеновым, Г. А. Черновым, С. П. Ярмоненко и многими их сотрудниками. Всем им мы выражаем глубокую благодарность. Нам посчастливилось совместно работать с фармакологами, возглавляемыми М. Д. Машковским и С. С. Либерман: Г. С. Арутюнян, М. Э. Каминкой, Г. П. Сухининой, Т. К. Трубицыной, и биохимиком В. З. Горкиным. Г. С. Арутюнян, В. И. Кулинский, Г. П. Сухинина и Т. К. Трубицына любезно предоставили в наше распоряжение свои диссертации и тем самым сильно облегчили наш труд по написанию этой книги. Огромную помощь в ее оформлении нам оказали М. И. Верховцева и Л. М. Орлова. Всем перечисленным товарищам авторы приносят свою глубокую благодарность.

Введение и гл. II—IV написаны Н. Н. Суворовым. В гл. I раздел «фармакология» — В. С. Шашковым, остальные разделы — Н. Н. Суворовым.

ВВЕДЕНИЕ

Один из основоположников учения о фармакохимической защите от ионизирующего излучения Зенон Бак дает следующее определение понятия «радиопротектор»: «Химические протекторы (радиопротекторы) — это вещества, введение которых животному или добавление в культуральную среду перед действием ионизирующей радиации значительно снижает радиационный эффект; введение их после облучения неэффективно» [2]. Несомненно, что первая часть этого определения не вызывает никаких сомнений: радиопротектор, введенный до облучения, должен оказывать защитное действие. Вторая же часть в настоящее время уже не соответствует действительности. Риксон и Берд, по-видимому, первыми добились успеха в этом направлении при дробном введении серотонина крысам после облучения [30]. Позже удалось не только подтвердить эти данные, но и показать, что такие же результаты могут быть получены с мексамином, а также с серусодержащими радиопротекторами (цистамин, АЭТ) [23]. Таким образом, основные представители двух важнейших классов радиопротекторов — аминотиолов и индолилалкиламинов — при соответствующем подборе условий способны ослаблять тяжесть поражения млекопитающих при введении после облучения. Естественно, с теоретической точки зрения можно утверждать, что в данном случае мы имеем дело не с защитой, а с ранними лечебными мероприятиями. Однако практическая значимость этих наблюдений бесспорна и требует для каждого эффективного радиопротектора тщательного изучения возможностей его применения после облучения.

* Другим спорным вопросом является вопрос о том, как должен вестись поиск новых радиопротекторов. Томсон рассматривает химическую защиту от излучения как фармакологическую и токсикологическую проблемы, к которым применимы все общие принципы оценки лекарственных веществ. Естественно поэтому, что основное внимание он уделяет опытам на млекопитающих [19]. В противоположность этому Бак считает, что «химическая защита должна исследоваться на трех уровнях: а) на химических системах, б) на клеточном уровне и в) на млекопитающих» [2].

* Здесь из особого прозорливости Бак не отрицает необх. опытов на млекопит., клетке всегда нужна для понимания) механизмов. Химич. системы — это для начального периода, когда все казалось проще...

облучения. Естественно, с теоретической точки зрения можно утверждать, что в данном случае мы имеем дело не с защитой, а с ранними лечебными мероприятиями. Однако практическая значимость этих наблюдений бесспорна и требует для каждого эффективного радиопротектора тщательного изучения возможностей его применения после облучения.

* Другим спорным вопросом является вопрос о том, как должен вестись поиск новых радиопротекторов. Томсон рассматривает химическую защиту от излучения как фармакологическую и токсикологическую проблемы, к которым применимы все общие принципы оценки лекарственных веществ. Естественно поэтому, что основное внимание он уделяет опытам на млекопитающих [19]. В противоположность этому Бак считает, что «химическая защита должна исследоваться на трех уровнях: а) на химических системах, б) на клеточном уровне и в) на млекопитающих» [2].

* Здесь ещё особая проблема. Бак не отрицает необх. опытов на млекопит., клетке всегда нужны для понимания) механизма. Химич. системы — это для начального периода, когда всё казалось проще...

Мы придерживаемся точки зрения Томсона. Конечно, радиационно-химические исследования несомненно полезны для теоретической радиобиологии. Однако следует четко себе представить, что дозы облучения, с которыми оперируют при радиационно-химических исследованиях, обычно на несколько порядков выше, чем дозы, вызывающие гибель большинства млекопитающих. Более того, даже тогда, когда радиационно-химическая модель максимально приближена к условиям организма, она мало пригодна для суждения об эффективности данного препарата для млекопитающих.

Яркой иллюстрацией сказанному являются интересные работы Д. М. Спитковского и соавторов [16]. Исходя из развиваемых ими представлений о том, что действие малых доз радиации порядка тех, которые оказывают действие на организм млекопитающих, вызывает нарушение надмолекулярных структур дезоксирибонуклеопротеида (ДНП), авторы создали удачную радиационно-биохимическую модель. На этой модели были изучены радиопротекторы четырех классов: аминотиолы, индолилалкиламины, нитрилы, галлаты. Аминотиолы, высокоэффективные как радиопротекторы для млекопитающих, дали прекрасные результаты на этой модели: фактор уменьшения дозы (ФУД) составил для β-меркаптопропиламина — 30, бромида S-β-аминоэтилизотиурония (АЭТ) — 25, гидротартрата β-меркаптоэтиламина (цистеамин) — 24. К сожалению, нет данных о том, как ведут себя в этой модели неактивные в радиозащитном отношении для млекопитающих аминотиолы.

В случае индолилалкиламинов получены данные, противоречащие результатам опытов на высших животных. Такие высокоактивные для млекопитающих и близкие по структуре радиопротекторы, как гидрохлорид 5-метокситриптамина (мексамин) и 5-окситриптамин (серотонин; анион не указан), на модели показали ФУД 18,3 и 4 соответственно. Активный для млекопитающих радиопротектор (5-хлортриптамин) и неактивные вещества (7-хлор- и 6-метокситриптамины) имеют ФУД по этой модели 6,2; 7 и 11 соответственно. Практически не обладающие радиозащитной активностью в опытах на животных галлаты оказались в радиационно-химическом отношении весьма активными протекторами. Так, ФУД для пропилгаллата — 40—значительно больше, чем для цистеамина, АЭТ или мексамина.

Причины таких расхождений не случайны. Нельзя не согласиться с мнением Бонда и соавторов, которые писали по этому вопросу: «Биохимические изменения, наблюдаемые в облученных тканях, обычно можно объяснить скорее количественными и качественными изменениями в клеточной популяции, чем первичными реакциями на химическом или биохимическом уровне. Таким образом, нет соответствия между радиационными эффектами в простых химических системах и тем, что наблюдается

на уровне клеточных органелл, клеток и более высоких уровнях. Биохимические повреждения или цепь биохимических явлений, которые ведут к видимому клеточному повреждению, в сущности до сих пор неизвестны» [3]. К такому же выводу приходит и известный радиационный биохимик Штреффер [24].

Если справедливо утверждение, что при формировании радиобиологического эффекта осуществляется множество случайных событий (множественная стохастика) [21], то в случае применения радиопротектора на нее накладывается новая множественная стохастика, связанная с его разносторонней физиологической активностью. Поэтому перенос на клетку, тем более на макроорганизм, открытых на моделях радиационно-химических закономерностей едва ли возможен.

В противоположность радиационно-химическим моделям изучение радиопротекторов на клеточном уровне (микроорганизмы и особенно культура клеток млекопитающих) весьма желательно и дает много для понимания некоторых сторон их действия. И все же единственно надежным путем поиска радиопротекторов, пригодных для практического применения, является изучение их на млекопитающих. Однако оценка радиопротектора по одному показателю (процент выживаемости при приблизительно 100%-ной гибели в контроле), а это часто практикуется, также не может рассматриваться как абсолютно удовлетворительный критерий. Только всестороннее радиобиологическое изучение не менее трех видов млекопитающих (мыши, крысы, собаки или обезьяны) в разные сроки до облучения и при различных способах введения (внутрибрюшинно мелким лабораторным животным, внутривенно и внутримышечно крупным, а при наличии положительного эффекта — и введение внутрь мышам, а также собакам или обезьянам) при учете мощности дозы может дать ответ об истинной эффективности радиопротектора. Очень желательно, чтобы параллельно с этим проводилось традиционное фармакологическое изучение препарата (определение острой токсичности при разных способах введения, влияние на дыхание и кровообращение, изучение сосудистых эффектов и влияния на тонус гладкой мускулатуры, оценка действия на центральную нервную систему и т. д.). Никогда нельзя ограничиваться изучением одного-трех представителей определенного класса соединений, так как в противном случае легко сделать ошибочный вывод о неперспективности данного направления для дальнейших исследований. Наконец, на основании всех этих сведений должно быть сделано обобщение в духе традиционной для фармакологии связи химическое строение — радиозащитная активность.

Вторым этапом исследования найденных радиопротекторов должна явиться попытка увязать радиозащитную активность с теми или иными фармакологическими эффектами (например, сосудосуживающим или сосудорасширяющим действием). Если

ток и более высоких уровнях.
цепь биохимических явлений,
ному повреждению, в сущно-
такому же выводу приходит и
к Штреффер [24].
е, что при формировании ра-
ествляется множество случай-
кастика) [21], то в случае при-
накладывается новая множе-
его разносторонней физиоло-
перенос на клетку, тем более
моделях радиационно-химиче-
можен.
ационно-химическим моделям
еточном уровне (микроорганиз-
млекопитающих) весьма жела-
ания некоторых сторон их дей-
адежным путем поиска радио-
актического применения, явля-
щих. Однако оценка радиопро-
(процент выживаемости при
ли в контроле), а это часто
рассматриваться как абсолютно
Только всестороннее радиобио-
рех видов млекопитающих (мы-
ы) в разные сроки до облучения
дения (внутрибрюшинно мелким
ривенно и внутримышечно круп-
ельного эффекта — и введение
кам или обезьянам) при учете
вет об истинной эффективности
ельно, чтобы параллельно с этим
рмакологическое изучение пре-
ксичности при разных способах
и кровообращение, изучение со-
на тонус гладкой мускулатуры,

Как без этого можно изучение ядов (?) Изучение ядов должно идти параллельно с опред. LD_{50}, т.е. острой токсичности. Далее изучая терапевтич. разрушения

это удается и если по данному классу соединений имеется достаточно фармакологических данных (как, например, в случае индолилалкиламинов, катехоламинов и других биогенных аминов), то следует попытаться связать радиозащитную активность с тем или иным типом рецепторов.

К сожалению, такая программа осуществлена только для ограниченного числа радиопротекторов. Именно этим, а не недостатком наших знаний относительно тонких механизмов действия ионизирующего излучения на организм или биохимических сторон действия радиопротекторов объясняется то обстоятельство, что со времени открытия Паттом (в 1949 г.) радиозащитного действия цистеина [29] и Баком и Эрве в 1951—1952 гг. — такого же эффекта у ряда аминов (цистеамин, триптамин) [27] достаточно изученными оказались только два класса радиопротекторов — аминотиолы и индолилалкиламины. В то же время веществ, которые могут рассматриваться как потенциально пригодные для практического использования, насчитывается буквально единицы (цистеамин, цистамин, АЭТ, цистафос и некоторые другие аминотиолы, серотонин и мексамин — индолилалкиламины, *п*-аминопропиофенон среди прочих веществ).

Ярким контрастом служат блестящие успехи ровесника фармакологии радиопротекторов — психофармакологии — за тот же период времени от открытия аминазина в 1950 г. Хотя шизофрения и другие психические заболевания на молекулярном уровне изучены еще меньше, чем лучевая болезнь, за эти годы было создано и успешно внедрено в медицинскую практику большое число эффективных препаратов, относящихся к разным классам химических соединений и обладающих разнообразным действием (нейролептики — производные фенотиазина, бутирофенона, индола; транквилизаторы — мепротан и его аналоги, производные бензодиазепина и др.: антидепрессанты — трициклические соединения, ингибиторы моноаминооксидазы и т. д.). Это объясняется тем, что в данном случае был предпринят широкий поиск психотропных соединений, в то время как радиобиологи сосредоточили свое внимание на детальном изучении отдельных эффективных, но токсичных радиопротекторов (цистеамин, цистамин, АЭТ, мексамин), и только в последние годы был развернут широкий фронт исследований среди аминотиолов и индолилалкиламинов.

Цель настоящей монографии — обобщить разрозненные данные по химии, биохимии, радиозащитной активности и фармакологии радиопротекторов, которые в настоящее время оказались наиболее изученными и которые составляют определенные классы химических соединений (аминотиолы, индолилалкиламины, другие биогенные амины), в плане связи химического строения с радиозащитной и иной фармакологической активностью, предположительно связанной с радиозащитным действием. Чтобы привлечь интерес химиков-синтетиков и биохимиков к ра-

ческих данных (как, например, в случае
нов, катехоламинов и других биогенных ами-
попытаться связать радиозащитную активность
пом рецепторов.

такая программа осуществлена только для
сла радиопротекторов. Именно этим, а не не-
знаний относительно тонких механизмов дей-
его излучения на организм или биохимических
радиопротекторов объясняется то обстоятель-
ни открытия Паттом (в 1949 г.) радиозащит-
теина [29] и Баком и Эрве в 1951—1952 гг. —
а у ряда аминов (цистеамин, триптамин) [27]
ными оказались только два класса радиопро-
иолы и индолилалкиламины. В то же время
могут рассматриваться как потенциально при-
тического использования, насчитывается бук-
цистеамин, цистамин, АЭТ, цистафос и неко-
нотиолы, серотонин и мексамин — индолилал-
опропиофенон среди прочих веществ).
том служат блестящие успехи ровесника фар-
ротекторов — психофармакологии — за тот же
т открытия аминазина в 1950 г. Хотя шизо-
психические заболевания на молекулярном
це меньше, чем лучевая болезнь, за эти годы
спешно внедрено в медицинскую практику
фективных препаратов, относящихся к раз-
ических соединений и обладающих разнооб-
(нейролептики — производные фенотиазина,
дола; транквилизаторы — мепротан и его ана-
бензодиазепина и др.: антидепрессанты —
единения, ингибиторы моноаминооксидазы и
нется тем, что в данном случае был предпри-
к психотропных соединений, в то время как
едоточили свое внимание на детальном изу-
ффективных, но токсичных радиопротекторов
мин, АЭТ, мексамин), и только в последние го-
широкий фронт исследований среди амино-
лкиламинов.
й монографии — обобщить разрозненные дан-
охимии, радиозащитной активности и фарма-
екторов, которые в настоящее время оказа-
ченными и которые составляют определенные
соединений (аминотиолы, индолилалкилами-
ые амины), в плане связи химического строе-
ной и иной фармакологической активностью,
связанной с радиозащитным действием. Что-
рес химиков-синтетиков и биохимиков к ра-

их биос
макологическ
тельно к проблем
но, будет проанализир
защитная активность,
роятных фармакологи
торов. Для удобства
обобщающие статьи.
собственного опыта э
ниже областях, мы н
росы химической защ
лее что они обсужден
ными специалистами:
радиопротекторов на
(Л. Х. Эйдус [25], Э. Я
манцев [13]); 2) вопр
ров и пострадиационн
(С. П. Ярмоненко [26
3) вопросы защиты
также практические
диопротекторов в онк
[14].

Настоящая моногр
ющее изложение всех
текторов указанных т
лучевых средств, к со
чительно [17, 18].

При изложении ма
лилалкиламинам по сл
1. Химия [11, 20],
ства [2, 10, 12, 19, 22]
рых обзорных работах
посвящена единственн
содержащая химическ
того, уже после выхо
ально важные достиже
2. Индолилалкилам
текторов создан труда
определенный опыт в э
Нам кажется, что
в монографиях по рад
эксперименте) другим
монографии Л. Ф. Сем
и Штреффера [28]. Э
Отсутствие
виях облу

это удается и если по данному классу соединений и
статочно фармакологических данных (как, например
индолилалкиламинов, катехоламинов и других биоге
нов), то следует попытаться связать радиозащитную а
с тем или иным типом рецепторов.

К сожалению, такая программа осуществлена то
ограниченного числа радиопротекторов. Именно этим
достатком наших знаний относительно тонких механи
ствия ионизирующего излучения на организм или биох
сторон действия радиопротекторов объясняется то об
ство, что со времени открытия Паттом (в 1949 г.) ра
ного действия цистеина [29] и Баком и Эрве в 1951 —
такого же эффекта у ряда аминов (цистеамин, трипта
достаточно изученными оказались только два класса
текторов — аминотиолы и индолилалкиламины. В то
веществ, которые могут рассматриваться как потенциа
годные для практического использования, насчитыва
вально единицы (цистеамин, цистамин, АЭТ, цистафо
торые другие аминотиолы, серотонин и мексамин — ин
киламины, *п*-аминопропиофенон среди прочих веществ)

Ярким контрастом служат блестящие успехи ровесн
макологии радиопротекторов — психофармакологии — з
период времени от открытия аминазина в 1950 г. Хо
френия и другие психические заболевания на моле
уровне изучены еще меньше, чем лучевая болезнь, за
было создано и успешно внедрено в медицинскую
большое число эффективных препаратов, относящихся
ным классам химических соединений и обладающих
разным действием (нейролептики — производные фено
бутирофенона, индола; транквилизаторы — мепротан и
логи, производные бензодиазепина и др.: антидепрес
трициклические соединения, ингибиторы моноаминоокси
т. д.). Это объясняется тем, что в данном случае был
нят широкий поиск психотропных соединений, в то вр
радиобиологи сосредоточили свое внимание на детальн
чении отдельных эффективных, но токсичных радиопрот
(цистеамин, цистамин, АЭТ, мексамин), и только в послед
ды был развернут широкий фронт исследований среди
тиолов и индолилалкиламинов.

Цель настоящей монографии — обобщить разрозненн
ные по химии, биохимии, радиозащитной активности и
кологии радиопротекторов, которые в настоящее время
лись наиболее изученными и которые составляют опреде
классы химических соединений (аминотиолы, индолилалк
ны, другие биогенные амины), в плане связи химического
ния с радиозащитной и иной фармакологической актив
предположительно связанной с радиозащитным действие
бы привлечь интерес химиков-синтетиков и биохимиков

Именно этим обусловлено недостаточное изучение

Это см. сперва более других

Полнотою исследуется св. в. непосредственного отдела, обуча вновь не изучен

в Подход к нейтрозащитным средствам был сразу фармакологическим! Д РС радио

Лекарства имеет сбыт, а РС - сорной дорогой очень вельт

и далее - нейтрозащитные ср-ва можно легко проверить в клини

нят широкий поиск психотропных соединений, в то время как радиобиологи сосредоточили свое внимание на детальном изучении отдельных эффективных, но токсичных радиопротекторов (цистеамин, цистамин, АЭТ, мексамин), и только в последние годы был развернут широкий фронт исследований среди аминотиолов и индолилалкиламинов.

Цель настоящей монографии — обобщить разрозненные данные по химии, биохимии, радиозащитной активности и фармакологии радиопротекторов, которые в настоящее время оказались наиболее изученными и которые составляют определенные классы химических соединений (аминотиолы, индолилалкиламины, другие биогенные амины), в плане связи химического строения с радиозащитной и иной фармакологической активностью, предположительно связанной с радиозащитным действием. Чтобы привлечь интерес химиков-синтетиков и биохимиков к ра-

в Подход к неизученным средствам был сразу фармакологическим! А РС занимается радиобиологи, поэтому лекарство имеет общ., а РС - с одной стороны очень важно, а с другой? и далее - великолепные ср-ва можно легко проверить в клинике!

диопротекторам, будут указаны наиболее общие препаративные методы получения основных классов этих веществ, данные по их биосинтезу (в случае природных соединений) и обмену. Фармакологические свойства излагаются по возможности применительно к проблеме химической защиты. Насколько это возможно, будет проанализирована связь химическое строение — радиозащитная активность, а также высказаны предположения о вероятных фармакологических механизмах действия радиопротекторов. Для удобства читателей даны ссылки на монографии и обобщающие статьи. Учитывая малый объем книги и отсутствие собственного опыта экспериментальной работы в перечисленных ниже областях, мы не рассматриваем следующие важные вопросы химической защиты от радиационных поражений, тем более что они обсуждены уже в нашей печати высокоэрудированными специалистами: 1) физико-химические основы действия радиопротекторов на молекулярном и биохимическом уровнях (Л. Х. Эйдус [25], Э. Я. Граевский [5], А. М. Кузин [7, 8] Е. Ф. Романцев [13]); 2) вопросы общей радиобиологии радиопротекторов и пострадиационного восстановления при их применении (С. П. Ярмоненко [26], И. Б. Бычковская [4], И. Г. Акоев [1]); 3) вопросы защиты от отдаленных последствий излучения, а также практические проблемы, связанные с применением радиопротекторов в онкологии и в условиях космических полетов [14].

Настоящая монография не претендует также на исчерпывающее изложение всех работ по синтезу и изучению радиопротекторов указанных трех классов, хотя каталогизация противолучевых средств, к сожалению, сделана только по 1963 г. включительно [17, 18].

При изложении материала особое внимание уделено индолилалкиламинам по следующим соображениям.

1. Химия [11, 20], фармакология [9] и радиозащитные свойства [2, 10, 12, 19, 22] аминотиолов хорошо освещены в некоторых обзорных работах, в то время как индолилалкиламинам посвящена единственная монография П. Г. Жеребченко [6], не содержащая химического и биохимического материала. Кроме того, уже после выхода этой книги сделаны новые, принципиально важные достижения в этой области.

2. Индолилалкиламины как новый большой класс радиопротекторов создан трудами советских исследователей, и мы имеем определенный опыт в этой области.

Нам кажется, что сравнительно мало внимания уделяется в монографиях по радиопротекторам (а в последние годы и в эксперименте) другим биогенным аминам (кроме, пожалуй, монографии Л. Ф. Семенова [15]) и обзорной статьи Мельхинга и Штреффера [28]. Этот пробел мы старались также восполнить.

Отсутствие единообразия у разных исследователей в условиях облучения при излучениях с малой ЛПЭ (рентгеновское

или γ-излучение Co^{60}; мощность дозы; время между введением препарата и облучением и т. д.) делает затруднительным при обсуждении зависимости радиозащитной активности от химического строения сопоставление экспериментальных данных разных авторов. Поэтому в ряде случаев нами принята условная система обозначений, примененная Томсоном в его известной монографии [19]: отсутствие выживаемости (0); выживаемость около 10% (±); выживаемость около 20—40% (+); выживаемость 50% и выше при гибели в контроле приблизительно 100% (+ +). Вид облучения при этом не указывается. При цитировании отдельных работ приводятся данные в процентах выживаемости или ФУД с указанием конкретных условий облучения. То же относится и к данным по протонам высоких энергий или нейтронам.

В той же монографии Томсон предъявляет следующие требования к радиопротекторам, пригодным для практического использования:

1. Активность при приеме внутрь.
2. Способность быстро проникать из кишечника в ткани.
3. Большая широта терапевтического действия.
4. Отсутствие отрицательных побочных эффектов.
5. Отсутствие кумулятивного действия при повторных введениях.

К этому мы можем прибавить еще некоторые требования:

6. Эффективность при фракционированном и пролонгированном облучении.
7. Возможность повторных введений через определенные промежутки времени, обусловленные продолжительностью защитного эффекта протектора, без снижения его эффективности.
8. Эффективность в первые часы после облучения.
9. Эффективность не только при рентгеновском или γ-излучении, но и других, практически важных видах излучения (протоны, нейтроны).

При рассмотрении каждого из приведенных выше классов соединений мы постараемся показать, насколько они удовлетворяют всем указанным требованиям. Следует сделать, однако, следующие замечания: 1) пункт первый критериев Томсона при всей его желательности не является абсолютным (пригодными для практического использования в ряде случаев могут оказаться и радиопротекторы, вводимые внутримышечно, например при помощи шприц-тюбиков); 2) по пункту второму: радиозащитное действие препарата должно осуществляться достаточно быстро (в пределах первых 30 *мин*) и быть сравнительно продолжительным (от 2 до 4 *ч* как минимум); 3) терапевтический коэффициент $= \frac{\text{Минимальная токсическая доза}}{\text{Минимальная действующая доза}}$ должен быть не менее трех.

монографии [19]: отсутствие выживаемости (0) около 10% (±); выживаемость около 20—40% мость 50% и выше при гибели в контроле прибл (+ +). Вид облучения при этом не указывает вании отдельных работ приводятся данные в п ваемости или ФУД с указанием конкретных усл То же относится и к данным по протонам высо нейтронам.

В той же монографии Томсон предъявляет бования к радиопротекторам, пригодным для пр пользования:

1. Активность при приеме внутрь.
2. Способность быстро проникать из кишечни
3. Большая широта терапевтического действия
4. Отсутствие отрицательных побочных эффект
5. Отсутствие кумулятивного действия при дениях.

К этому мы можем прибавить еще некоторые тре

6. Эффективность при фракционированном и ном облучении.

7. Возможность повторных введений через опре межутки времени, обусловленные продолжитель ного эффекта протектора, без снижения его эффе

8. Эффективность в первые часы после облучен
9. Эффективность не только при рентгеновск чении, но и других, практически важных видах и тоны, нейтроны).

При рассмотрении каждого из приведенных соединений мы постараемся показать, насколько воряют всем указанным требованиям. Следует сд следующие замечания: 1) пункт первый критерие всей его желательности не является абсолютным для практического использования в ряде с оказаться и радиопротекторы, вводимые внутри пример при помощи шприц-тюбиков); 2) по пункту диозащитное действие препарата должно осуществ точно быстро (в пределах первых 30 *мин*) и быть продолжительным (от 2 до 4 *ч* как минимум); 3)

$$\text{ский коэффициент} = \frac{\text{Минимальная токсическая доза}}{\text{Минимальная действующая доза}}$$

не менее трех.

Чтобы конкретизировать это понятие, в дальнейшем под минимальной токсической дозой условно примем $ЛД_{50}$ для данного вида животных при указанном способе введения, а минимальной действующей дозой будем считать дозу, обеспечивающую защиту не менее 50% при абсолютной гибели в контроле.

Эти и другие дополнительные специфические требования сформулированы П. П. Саксоновым, В. В. Антиповым и Б. И. Давыдовым в их чрезвычайно интересной монографии [14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Акоев И. Г.** Проблемы постлучевого восстановления. М., Атомиздат, 1970.
2. **Бак З.** Химическая защита от ионизирующей радиации. Пер. с англ. Под ред. А. М. Кузина. М., Атомиздат, 1968.
3. **Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д.** Радиационная гибель млекопитающих Пер. с англ. М., Атомиздат, 1971.
4. **Бычковская И. Б.** Динамика пострадиационной гибели биологических объектов. М., Атомиздат, 1970.
5. **Граевский Э. Я.** Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М., Атомиздат, 1969.
6. **Жеребченко П. Г.** Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М., Атомиздат, 1971.
7. **Кузин А. М.** Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. М., «Наука», 1970.
8. **Кузин А. М.** Молекулярная радиобиология клеточного ядра. М., Атомиздат, 1973.
9. **Кузнецов В. И., Танк Л. И.** Фармакология и клиническое применение аминотиолов. М., «Медицина», 1966.
10. **Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю.** Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964.
11. **Рачинский Ф. Ю., Славачевская Н. М.** Химия аминотиолов. М.—Л., «Химия», 1965.
12. **Романцев Е. Ф.** Радиация и химическая защита. Изд. 2. М., Атомиздат, 1968.
13. **Романцев Е. Ф., Блохина В. Д., Кощеенко П. Н., Филиппович И. В.** Ранние радиационно-биохимические реакции. М., Атомиздат, 1966.
14. **Саксонов П. П., Антипов В. В., Давыдов Б. И.** Очерки космической радиобиологии. М., «Наука», 1968, с. 236.
15. **Семенов Л. Ф.** Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. Л., «Медицина», 1967.
16. **Спитковский Д. М., Андрианов В. Т., Писаревский А. Н.** Радиационная биофизика нуклеопротеида. М., Атомиздат, 1969, с. 149.
17. **Тиунов Л. А., Васильев Р. А., Вальдштейн Э. А.** Противолучевые средства (справочник). М.—Л., «Наука», 1964.
18. **Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Парибок В. П.** Противолучевые средства (справочник). М.—Л., Изд-во АН СССР, 1961.
19. **Томсон Дж.** Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Пер. с англ. Под ред. Е. Ф. Романцева. М., Атомиздат, 1964, с. 7.
20. **Торчинский Ю. М.** Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М., «Наука», 1971.
21. **Хуг О., Келлерер А.** Стохастическая радиобиология. Пер. с нем. М., Атомиздат, 1969.
22. **Шалыгина О. Д.** Исследование в области синтеза серусодержащих производных триптамина и триптофана. Дис. (МХТИ им. Д. И. Менделеева). М., 1972.
23. **Шашков В. С., Анашкин О. Д., Суворов Н. Н., Манаева И. А.** «Радиобиология», 1971, т. 11, с. 621.

24. **Штреффер К.** Радиационная биохимия. Пер. с нем. Под ред. Е. Ф. Романцева. М., Атомиздат, 1972, с. 18.
25. **Эйдус Л. Х.** Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучения. М., Атомиздат, 1972.
26. **Ярмоненко С. П.** Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.
27. **Bacq Z. e. a.** Arch. Intern.; Physiol., 1951, v. 59, p. 442; Bull. Acad. Roy. Med. Belgique, 1952, v. 17, p. 13.
28. **Melching H., Streffer C.** Zur Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von Säugetieren durch chemische Substanzen. In: Jucker's Fortschritte Arzneimittelforschung. Basel. 1966, Bd 9, S. 11.
29. **Patt H. e. a.** Science, 1949, v. 110, p. 213.
30. **Rixon R., Baird K.** Radiat. Res., 1968, v. 33, p. 395.

ГЛАВА I

АМИНОТИОЛЫ И ДРУГИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Строго говоря, аминотиолами следует называть только вещества общей формулы $HS—(CH_2)_n—NR_2$, где R=H, Alk, Ar, или их алициклические, ароматические или гетероциклические аналоги. Однако в радиобиологической литературе это понятие используется в более широком смысле: сюда включают соответствующие дисульфиды, аминоалкилтиосерные и -тиофосфорные кислоты, соли аминоалкилизотиурония и т. д., а также серусодержащие аминокислоты и некоторые пептиды (глутатион). Мы будем придерживаться этого не вполне строгого, но удобного определения. Кроме того, в этой же главе будут рассмотрены и некоторые другие соединения, например дитиокарбаматы и тиазолидины, представляющие интерес как радиопротекторы. Поскольку по аминотиолам существуют исчерпывающие монографии и обзорные статьи, будут рассмотрены главным образом последние работы, не получившие отражения в них.

т.е. рец, где гр S

ОСНОВНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Методы получения аминотиолов и их производных подробно изложены в монографии Ф. Ю. Рачинского и Н. М. Славачевской [64], а также в диссертациях О. Д. Шалыгиной [104] и В. М. Федосеева [99], поэтому ниже они рассмотрены лишь кратко на материале новейших исследований в этой области.

Характерной особенностью последних работ является применение аминоалкилтиосульфатов («солей Бунте»), легко получаемых из галогенидов или этилениминов вследствие высокой нуклеофильности тиосульфат-иона. Если учесть, что сами соли Бунте относятся в настоящее время к числу эффективнейших радиопротекторов, то перспективность такого метода становится очевидной.

Нев ли гр?

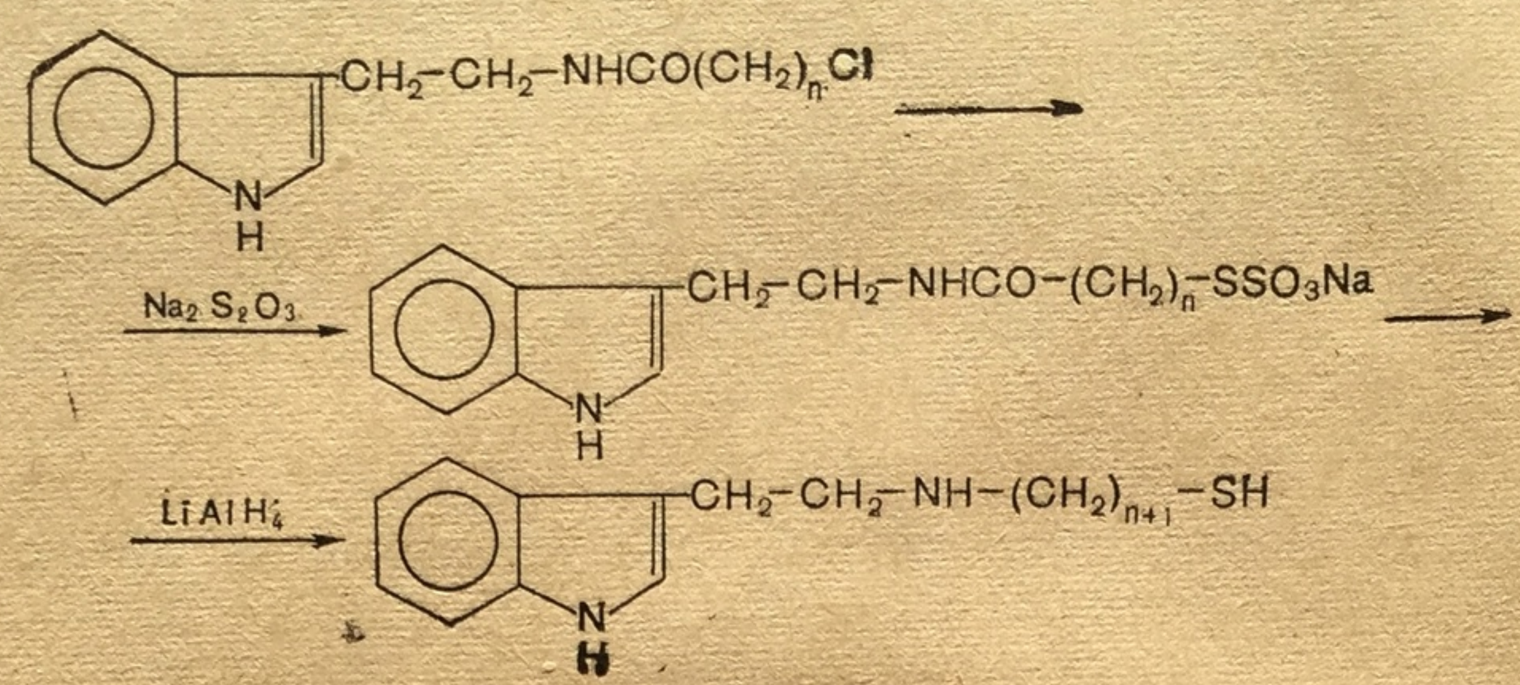
Как соотносится зарекомендовавшие себя перкалия и соли Бунте?

Сюда следует отнести разработанный В. Г. Яковлевым гидролиз аминоалкилтиосульфатов в присутствии сернистого натрия [110];

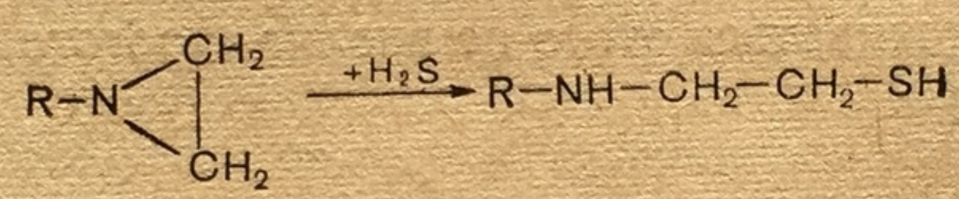
$$H_3\overset{\oplus}{N}-CH_2-CH_2-SSO_2\overset{\ominus}{O}\xrightarrow{H_2O(Na_2S)}H_2N-CH_2-CH_2-SH$$

Красотин — судьба NH_3 в ацуде перкалия по форм наблюдениям?

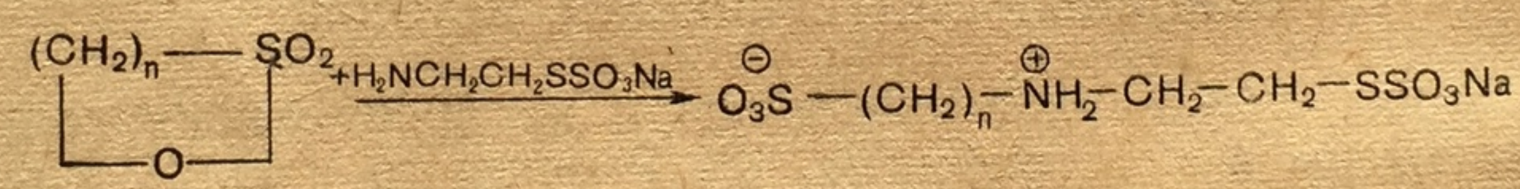
и синтез аминотиолов из легкодоступных ω-галогеналкиламинов по схеме, взятой из работы [84]:



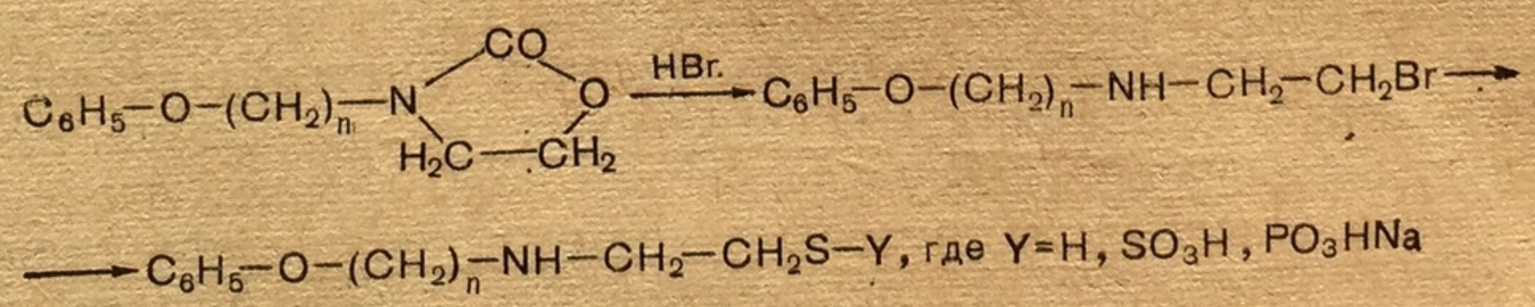
Широко используется также прямое взаимодействие замещенных этилениминов с сероводородом или тиосерной кислотой [164, 284, 289]



Раскрытие некоторых других циклов может быть проведено также аминоэтилтиолом или солью Бунте или его производными. С этой целью применялись сультоны [207]:



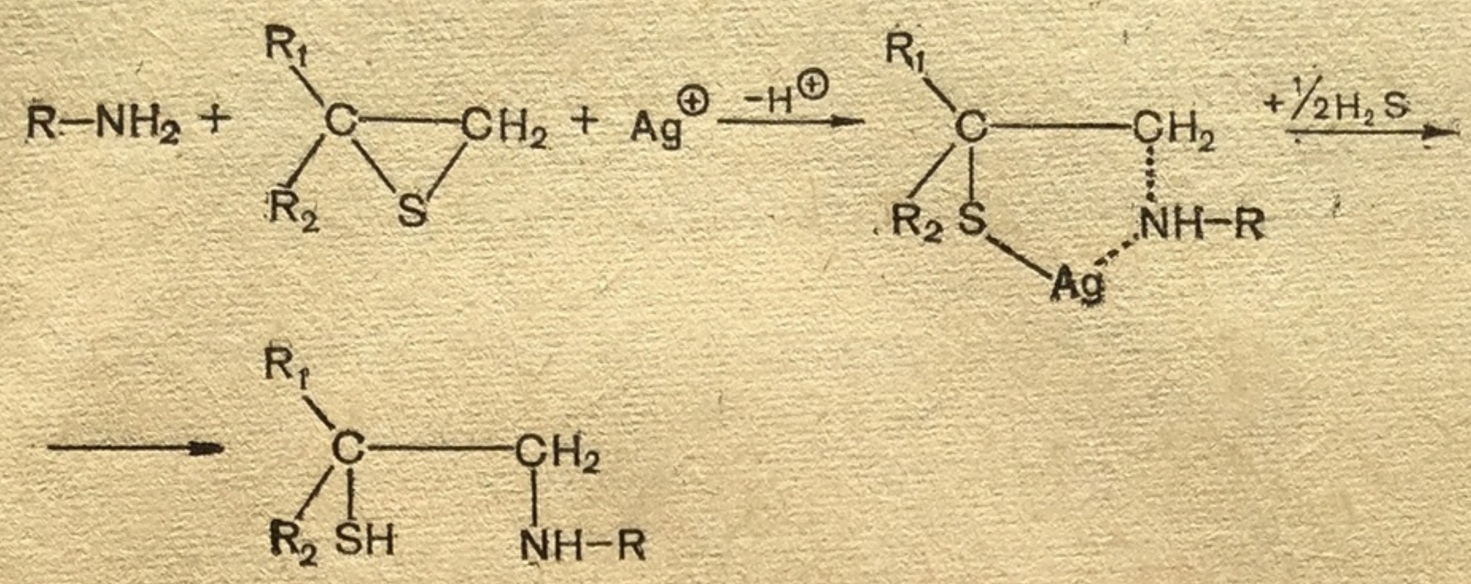
или 2-оксазолидоны [162, 163]:



Осуществлен ряд синтезов аминотиолов и их производных, содержащих радиоактивные изотопы серы S^{35}. Подробнее об этом см. работы [64, с. 45; 99].

Наконец, недавно было показано, что меркаптоэтилирование первичных алифатических аминов может быть выполнено в мягких условиях эквимолекулярным количеством эписульфида

в водной среде, содержащей комплекс амин — серебро (выходы 40—90%) [235]:



ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНАЛИЗ

Химические свойства аминотиолов определяются наличием двух реакционноспособных групп — аминогруппы и сульфгидрильной, каждая из которых вносит свои особенности. Так как кислотные свойства у меркаптогруппы выражены слабо, то аминотиолы алифатического ряда являются сильными основаниями с константой основности $K_в$ порядка 10^{-6} *. Поэтому они образуют устойчивые соли с минеральными и достаточно сильными органическими кислотами. С наличием сульфгидрильной группы связаны их легкая окисляемость, склонность выступать в качестве нуклеофилов, образовывать меркаптиды и т. д. Характерной особенностью аминотиолов, содержащих первичную или вторичную аминогруппу, и цепочку из двух или трех атомов углерода, является образование гетероциклических соединений при взаимодействии с карбонильными соединениями, например тиазолидинов. Поскольку химические свойства аминотиолов исчерпывающе описаны в монографиях [64, 98], более подробно здесь они рассматриваться не будут.

Аналитические вопросы, связанные с определением сульфгидрильных соединений в организме, рассмотрены в работах [89, 98].

НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ, БИОСИНТЕЗ И ОБМЕН

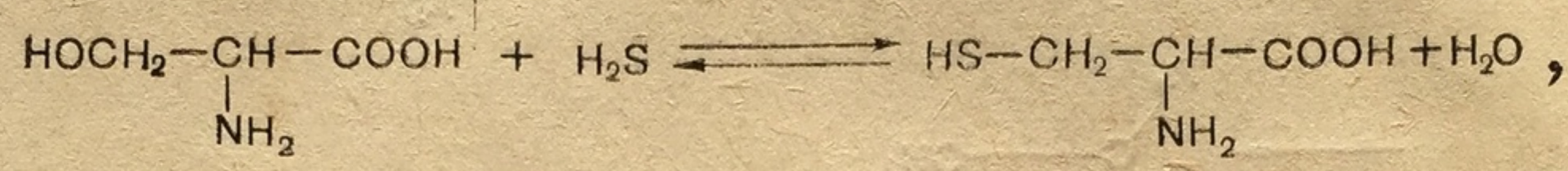
Среди многочисленных радиопротекторов из группы аминотиолов природными соединениями являются только аминокислоты цистеин и гомоцистеин, а также трипептид — глутатион **. β-Меркаптоэтиламин (цистеамин), хотя и представляет собой структурный компонент кофермента А, в природе, по-видимому, не встречается. Впрочем, возможность переноса серы в орга-

* Подробнее о кислотно-основных свойствах аминотиолов см. в работе [38].

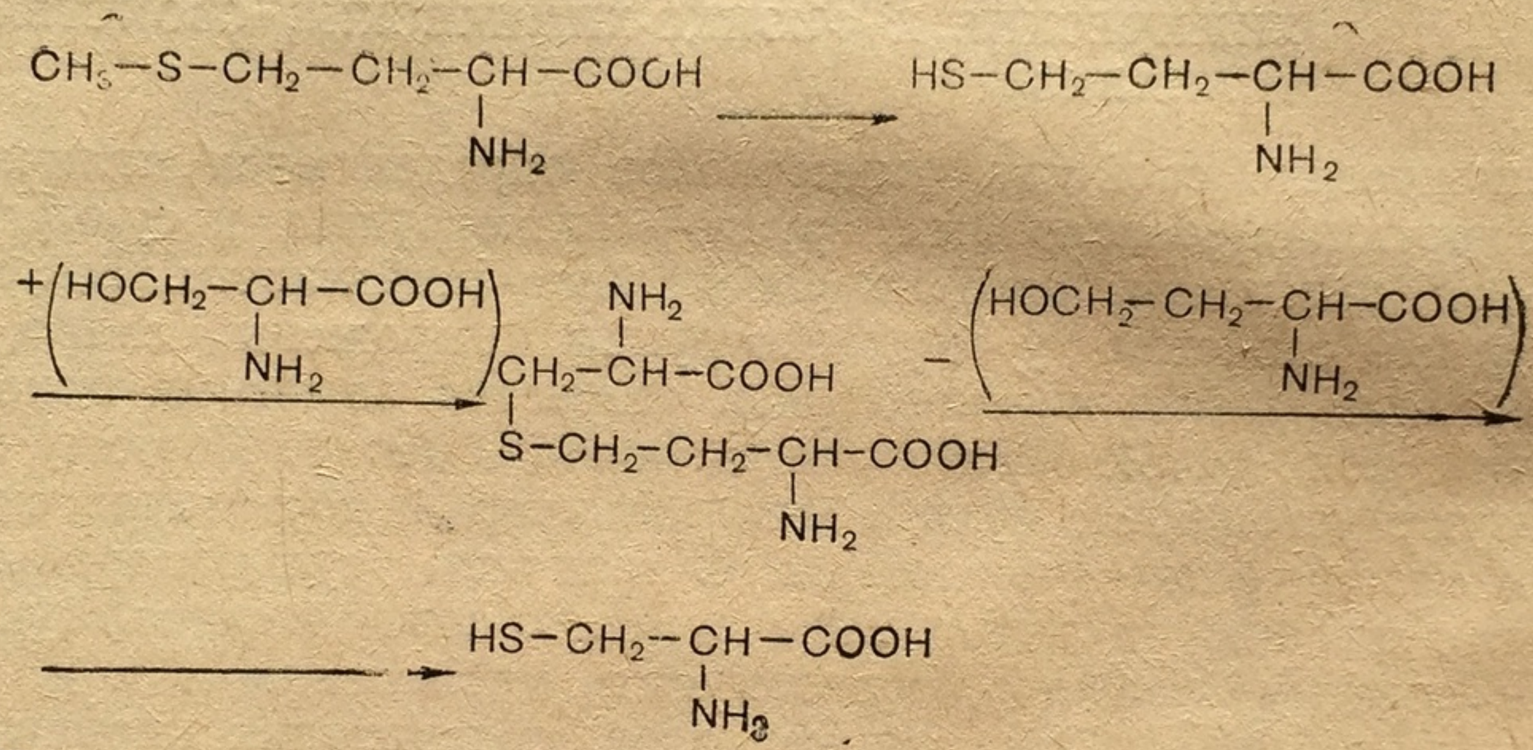
** Из хрусталика глаза теленка выделена соответствующая глутатиону соль Бунте [282].

низме с цистеина на этаноламин в определенных условиях допускается [141].

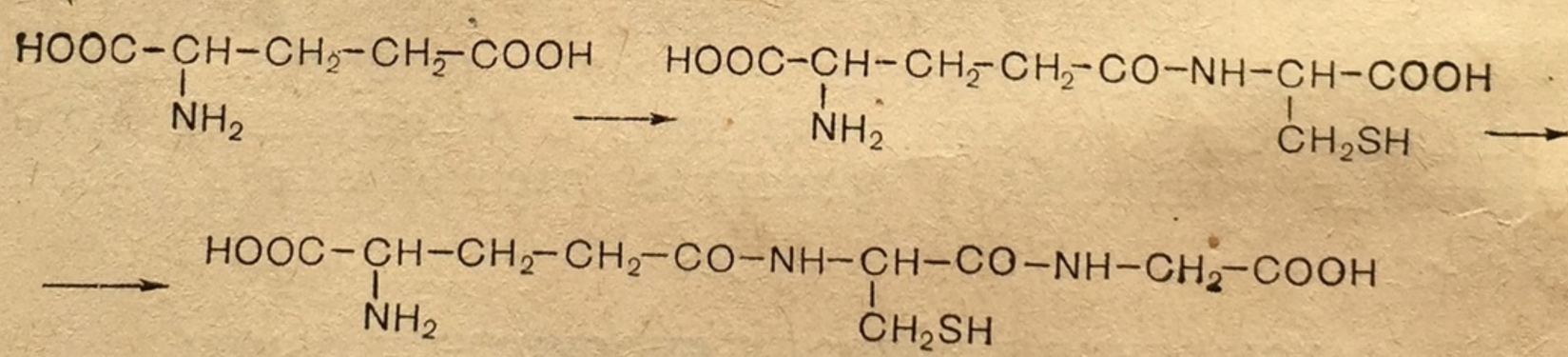
Совершенно точно установлено, что как у млекопитающих, так и у бактерий углеродная цепь цистеина образуется из серина. Возможно прямое взаимодействие последнего с сероводородом под действием цистеин-синтетазы [30]:



а также образование из метионина через гомоцистеин и цистатионин [45]:



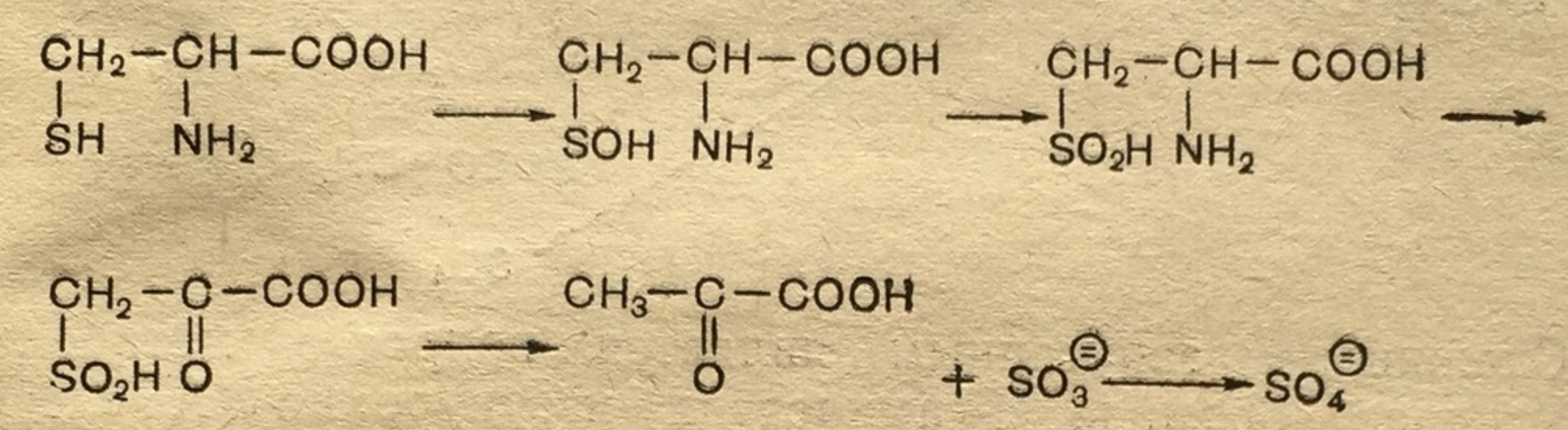
Биосинтез глутатиона идет из глутаминовой кислоты, к которой последовательно пристраиваются цистеин (фермент γ-глутамилцистеин-синтетаза +АТФ), а затем — глицин (глутатион-синтетаза + АТФ) [45]:



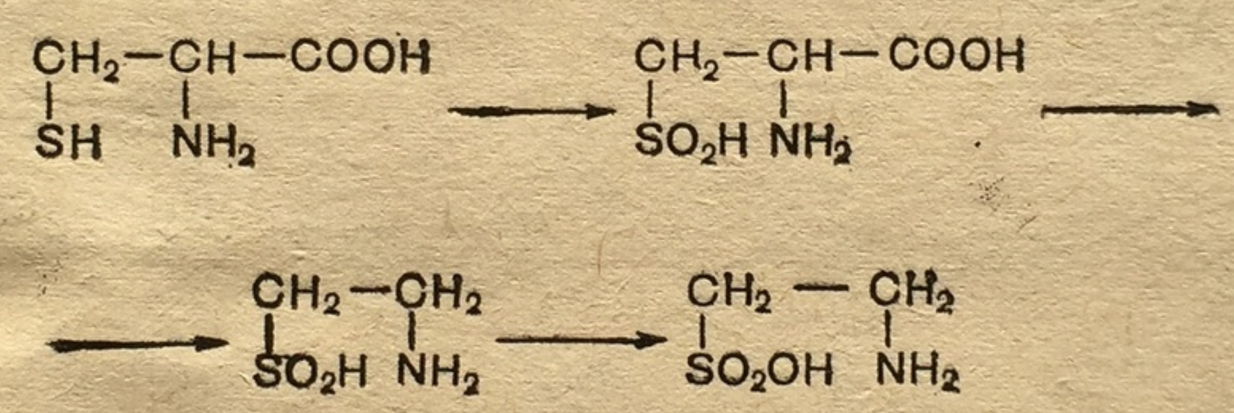
Биологическая значимость указанных соединений чрезвычайно велика. Цистеин и связанный с ним окислительно-восстановительным переходом дисульфид (цистин) играют огромную роль в поддержании третичной структуры белков. Наличие свободных сульфгидрильных групп необходимо для активности целого ряда ферментов, роль остатка цистеамина в коферменте А общеизвестна. Цистеин и метионин связаны друг с другом обратимыми метаболическими переходами через гомоцистеин, а метионин служит источником метильных групп для синтеза холина, креатина, адреналина, мелатонина. Глутатиону принадле-

жит важная роль тиолового кофактора и основного источника свободных сульфгидрильных групп в организме. В работе Э. Я. Граевского и сотр. [28] последним отводится важное значение в обеспечении радиоустойчивости организмов.

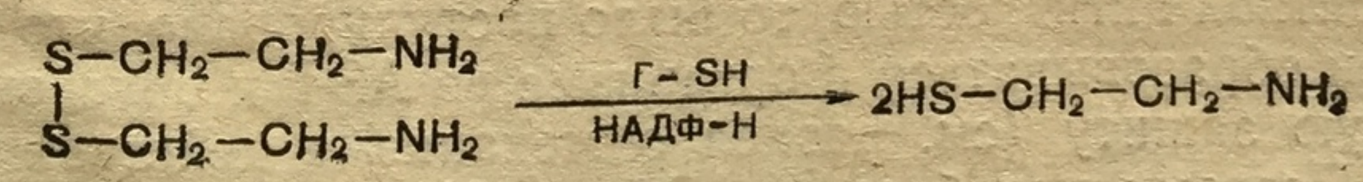
Четко установлено, что один из конечных продуктов обмена цистеина, цистина и метионина в организме высших животных— сульфат, другой конечный продукт—таурин. Главный путь образования сульфата, по-видимому, состоит в последовательном окислении цистеина в цистеинсульфеновую и цистеинсульфиновую кислоты. Последняя при переаминировании дает сульфинилпировиноградную кислоту, распадающуюся до пировиноградной кислоты и сульфита. Ферментативное окисление сульфита дает сульфат



Образование таурина происходит также через цистеинсульфиновую и затем β-аминоэтансульфиновую (гипотаурин) кислоты

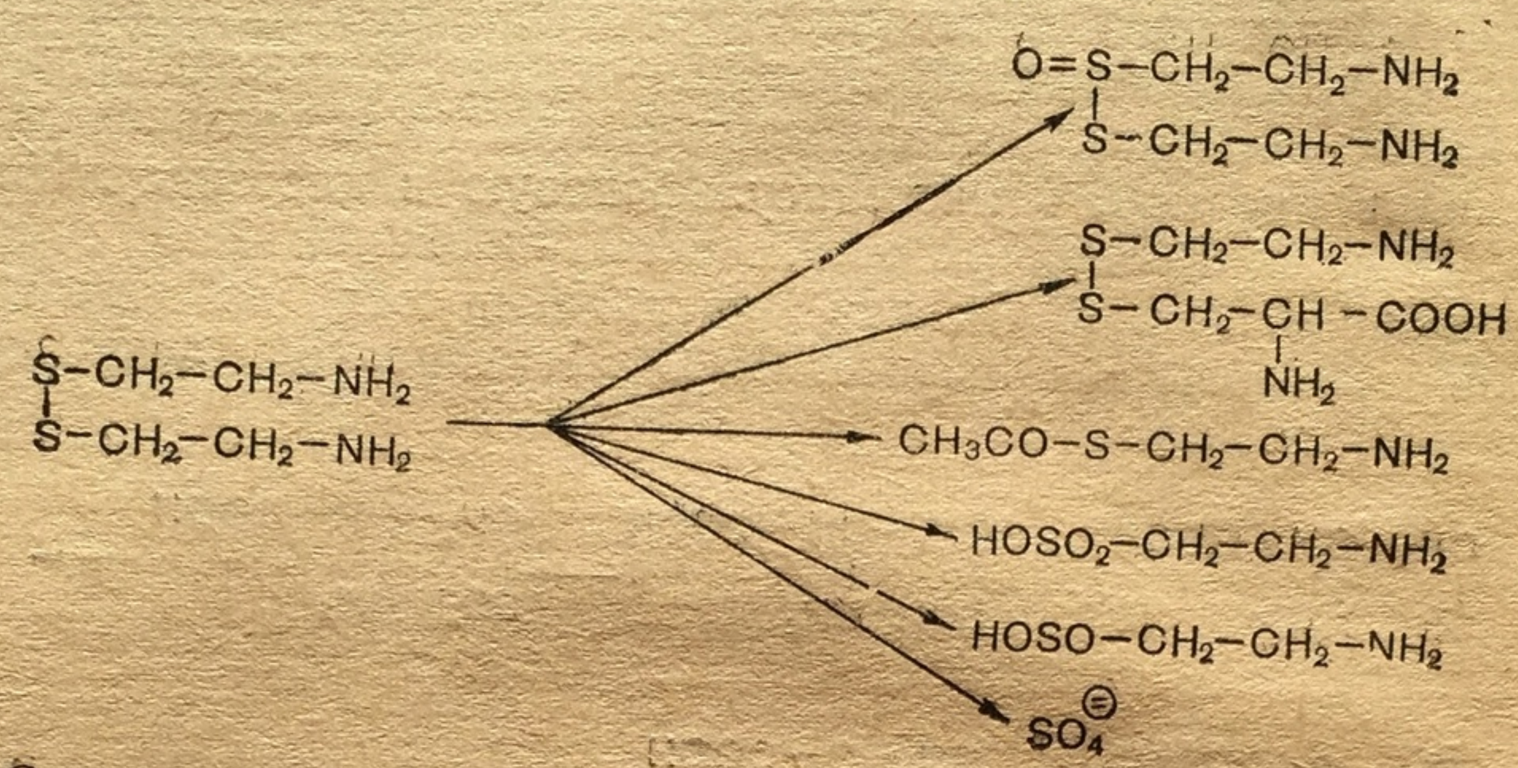


Обмен глутатиона идет очень быстро и связан с гидролитическим расщеплением γ-глутамильной и цистеин-глицильной связей. Существует также фермент, катализирующий перенос γ-глутамильного остатка. Более подробные сведения об обмене природных серусодержащих соединений см. в книге [112]. Синтетические радиопротекторы в ряде случаев подвергаются аналогичным метаболическим превращениям. Так, быстрое восстановление цистамина до цистеамина происходит в организме некоторых млекопитающих и человека [178, 199, 243]. Считают, что в этом превращении участвует глутатион [247]:

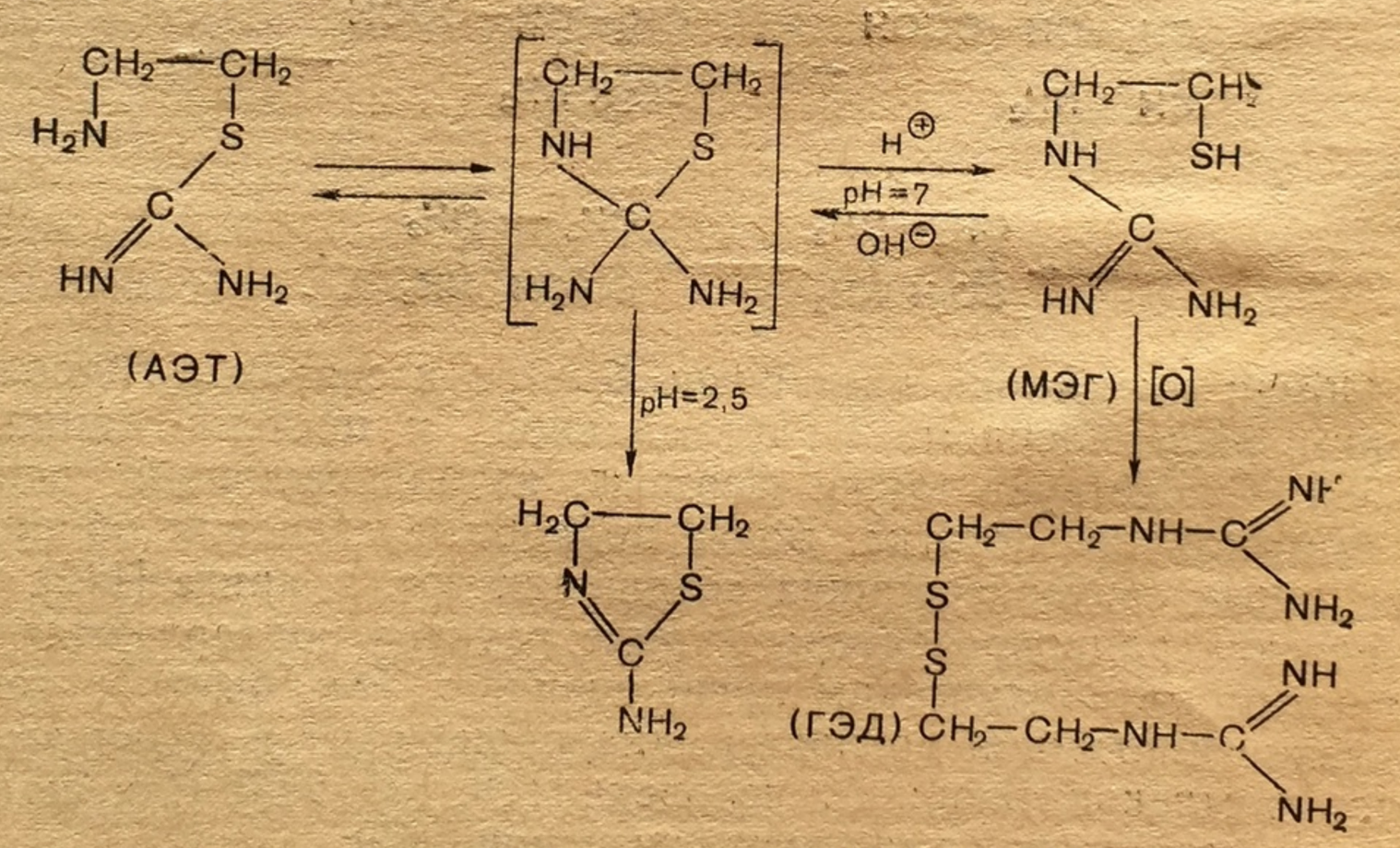


Дальнейшее превращение дает сульфат и таурин. Так, например, уже через 20 *мин* после внутрибрюшинного введения

мышам S^{35}-цистамина в моче были обнаружены цистамин, цистаминсульфоксид, смешанный дисульфид цистеамин-цистеин, S-ацетилцистеамин, таурин, гипотаурин, изотеиновая кислота, сульфат-ион. При дальнейшем увеличении времени (до 17 *ч*) количество этих метаболитов возрастает [61, 62]:



Сложным и запутанным является вопрос о метаболизме бромгидрата бромида S-(аминоэтил)-изотиурония (АЭТ). Изучение поведения этого нестойкого в водных растворах соединения при различной кислотности последних позволило Доерти и сотр. [158] экспериментально доказать следующую схему превращений АЭТ:



Так как β-меркаптоэтилгуанидин (ГЭД) обладает высокой радиозащитной активностью, то было постулировано, что именно он должен образовываться в организме из АЭТ и обусловливать химическую защиту (см. раздел о механизме действия аминотиолов). Поэтому метаболизм АЭТ у мышей был изучен с помощью меченных S^{35} и C^{14} продуктов. Шапиро и сотр. [270] и Антоку [123] идентифицировали при этом ГЭД, гуанидинэтан-

сульфоновую кислоту, S-ацетил-2-меркаптоэтилгуанидин и сульфат. Вопрос об обнаружении МЭГ как метаболита АЭТ остался спорным. А. Г. Тарасенко и сотр. [89, 90] в серии тщательно выполненных исследований с АЭТ-S^{35} и АЭТ-C^{14} на мышах в качестве основного метаболита (80% от накопленной радиоактивности) обнаружили 2-аминотиазолин и только следы МЭГ и ГЭД. Видимо, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с использованием других видов животных, также эффективно защищаемых АЭТ от проникающей радиации (крысы, собаки, обезьяны).

О более ранних исследованиях по метаболизму аминотиолов см. монографию [12].

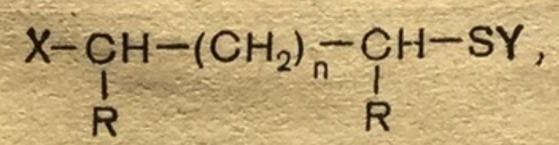
РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА

В настоящее время накоплен огромный материал, посвященный радиозащитной активности аминотиолов и других серусодержащих соединений. Ранние исследования в этой области обсуждены в уже цитированных монографиях Бака, Томсона, А. С. Мозжухина и Ф. Ю. Рачинского, Е. Ф. Романцева, П. П. Саксонова, В. В. Антипова и Б. И. Давыдова и многих других. Из более поздних работ надо отметить обзоры Фойе [181, 182], О. Д. Шалыгиной [104] и др.

В настоящем разделе будут освещены главным образом последние работы по связи радиозащитной активности (РЗА) с химическим строением в ряду серусодержащих соединений. Так как в последнее время особое внимание уделяется солям Бунте, производным тиофосфорной кислоты, а также поскольку некоторые эффективные соединения вообще не укладываются в рамки аминотиольного строения, то обсуждение указанного вопроса будет проведено по отдельным группам серусодержащих радиопротекторов.

I группа. Аминотиолы, дисульфиды и их производные (за исключением солей Бунте, производных тиофосфорной кислоты и тиазолидинов)

Эти соединения могут быть представлены следующей формулой:

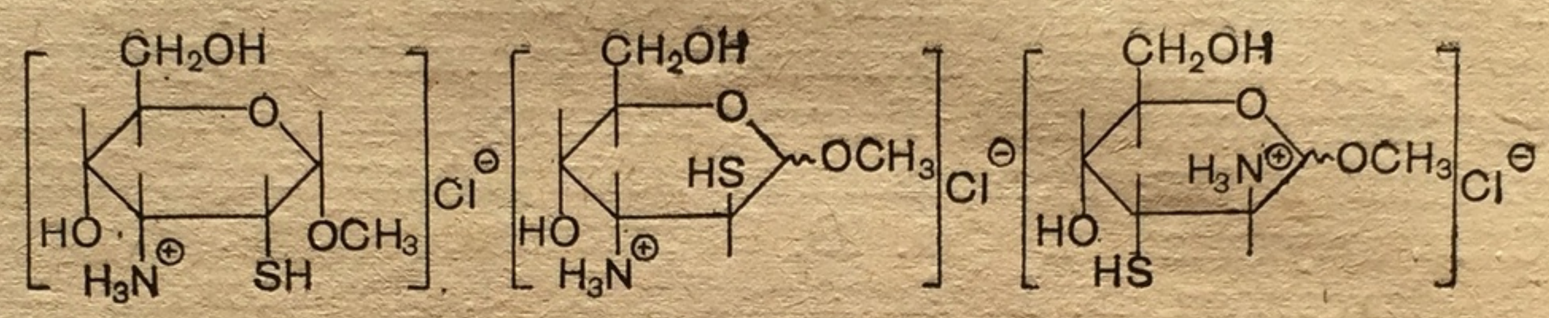


где R = Alk; Ar; COOH

X = H_2N; $R'NH$; R''_2N; $H_2N-C(=NH)-NH$; HNAc и т.д.;

Y = H; S–CH(R)–$(CH_2)_n$–CH(R)–X; Alk; Ar; Ac и т.д.

А. Углеродная цепь. Хорошо известно, что в случае аминотиолов высокая радиозащитная активность сохраняется только тогда, когда основная группа отделена от меркаптогруппы цепочкой из двух или трех атомов углерода, т. е. $n=0$ или 1. Так, например, цистеамин $H_2N—CH_2—CH_2SH$ и 3-меркаптопропиламин $H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—SH$ в опытах на мышах практически обладают одинаковой РЗА, однако 4-меркаптобутиламин $H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—SH$ уже очень слабо активен [157]. Вопрос о возможности включения этих группировок в алициклы исследован мало, хотя есть указание о высокой РЗА 2-меркаптоциклогексиламина (конфигурация не указана) [203]. Были синтезированы также соединения, у которых группировка цистеамина включена в углеводный цикл *D*-аллозы [194] и *D*-альтрозы [194, 195]



Однако сведений об их РЗА не приводится.

Эти закономерности соблюдаются, видимо, и для других серусодержащих соединений (аминокислоты, соли Бунте, тиофосфорные производные и т. д.).

Замещение в углеродной цепи молекулы цистеамина одного атома водорода на метильную группу практически не изменяет высокой РЗА исходного соединения. Оба изомерных меркапто-

пропиламина $CH_3—CH(NH_2)—CH_2—SH$ и $CH_3—CH(SH)—CH_2—NH_2$

— высокоактивны.

Хорошим протектором оказался и 2-амино-3-метилбутантиол:

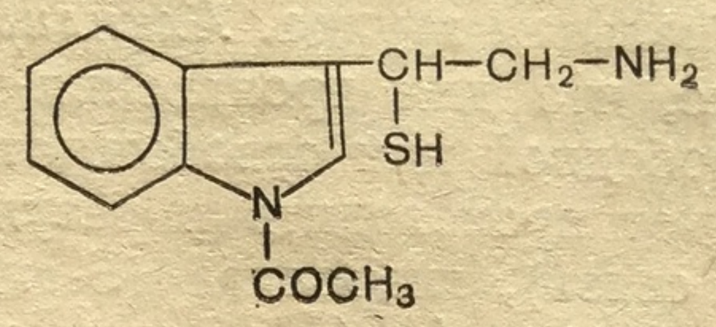
$HS—CH_2—\overset{*}{C}H(NH_2)—\overset{*}{C}H(CH_3)—CH_3$ (конфигурация не указана [197]).

Относительно роли фенила как заместителя существуют противоречивые данные: в одних работах β-меркаптофенилэтиламин

$C_6H_5—CH(SH)—CH_2—NH_2$

считается высокоактивным соединением (65% защиты мышей по сравнению с 98%-ной защитой от цистеамина [274]), но имеется

указание, что это вещество довольно слабо активно [93]. Хорошим протектором оказался гидрохлорид 2-амино-1-(1-ацетил-



индолил-3-)-этантиола [24]:

Однако, поскольку последний является одним из производных триптамина, среди которых имеется много высокоактивных радиопротекторов (см. с. 122), сейчас трудно еще сказать, обязано ли это соединение своей РЗА аминотиольному характеру.

Введение оксигруппы в молекулу аминотиола не мешает проявлению РЗА. Так, (+)-3-амино-4-меркапто-1-бутанол $HO—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—CH_2—SH$ является хорошим протектором для мышей. Однако при наличии в молекуле двух меркаптогрупп РЗА такого аминодитиола резко падает.

2-Амино-2-алкилпропандитиолы $HS—CH_2—C(R)(NH_2)—CH_2SH$, где $R=CH_3$ или C_2H_5, не активны [196]. В. М. Федосеевым и сотр. [100] синтезированы более простые соединения типа $HS—CH_2—CH(SH)—CH_2—NR_1R_2$, где $R_1=R_2=H$, NR_1R_2— пиперидил, морфолил и т. д. Однако данные об их РЗА в статье не приведены *.

Если в качестве заместителя мы будем рассматривать карбоксильную группу, то придем к *L*-цистеину — первому из известных радиопротекторов для млекопитающих — высокоактивному соединению. Радиозащитные свойства цистеина исчерпывающе описаны их первооткрывателем Паттом [255]. Любопытно отметить, что РЗА как *L*-, так и *D*-цистеина практически одинакова, однако *DL*-изоцистеин $CH_2(NH_2)—CH(SH)—COOH$ не обладает РЗА.

Гомоцистеин ($HS—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—COOH$) — другая природная серусодержащая аминокислота — является активным протектором, а метионин ($CH_3S—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—COOH$) лишен РЗА, так же как и β-гомоцистеин ($HS—CH_2—CH(NH_2)—CH_2—COOH$).

В опытах на мышах и крысах при парентеральном введении активным радиопротектором оказался глутатион, хотя его активность значительно ниже активности цистеина [143].

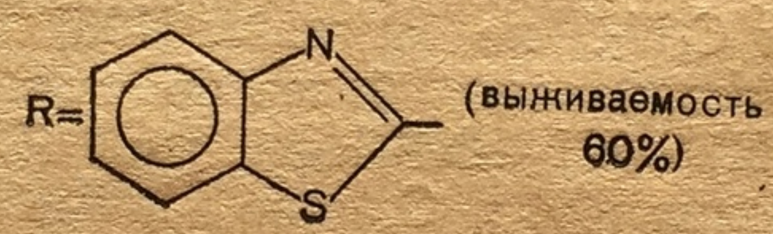
Приведенные примеры показывают, что ряд структурных изменений в цепи цистеамина приводит к сохранению высокой

---

* В диссертации [99] указано, что многие из них обладают высокой РЗА. Например, $HS—CH_2—CH(SH)—CH_2N(C_2H_5)_2$ обеспечивает ~80% выживаемости мышей.

РЗА, цистеин же отличается довольно высокой структурной специфичностью.

Б. Тиольная группа. *Алкилирование и арилирование.* Общепризнано, что для проявления РЗА тиольная группа должна быть свободной или освобождаться в результате метаболизма. Это может происходить в результате восстановления (дисульфидная связь), гидролиза (S-ацильные производные) и трансгуанидирования (АЭТ, об этом см. с. 18). Соответственно этому S-алкильные производные цистеамина должны быть неактивными в отношении защиты от ионизирующих излучений. В литературе, однако, имеются по этому вопросу противоречивые данные. Из приведенной в монографии Томсона [97] сводки следует, что S-метил-, S-этил-, S-*н*-пропилцистеамины проявляют умеренную, S-фенил-, S-циклогексил-, S-имидазолил цистеамины — слабую РЗА, а S-*н*-бутил-, S-бензил-, S-аллилцистеамины не активны. Однако, по данным Фойе [181], S-бензилцистеамин $C_6H_5—CH_2S—CH_2—CH_2—NH_2$ обладает РЗА. А. С. Мозжухин и сотр. изучили ряд S-алкил-, -арил, -гетерилзамещенных цистеаминов. Они отметили снижение их РЗА по сравнению с цистеамином. Достаточно эффективными оказались S-фенил- ($R = C_6H_5$ — 55% выживаемости) и S-2-бензтиазолилцистеамины



(мыши, внутрибрюшинно за 5—10 *мин* до рентгеновского облучения 700 *р* [52]). Взаимодействием индолинтиона-2 с этиленимином был получен S-индолил-2-цистеамин. Однако изучить его РЗА не удалось вследствие большой склонности к гидролизу [134].

Вероятно, необходимы дальнейшие исследования в этой области, направленные как на синтез новых соединений, так и на выяснение интересного в теоретическом плане вопроса, аналогичны ли по механизму действия аминотиолы со свободной и алкилированной меркаптогруппами.

Окисление до дисульфида. Общеизвестно также, что дисульфид цистеамина — цистамин

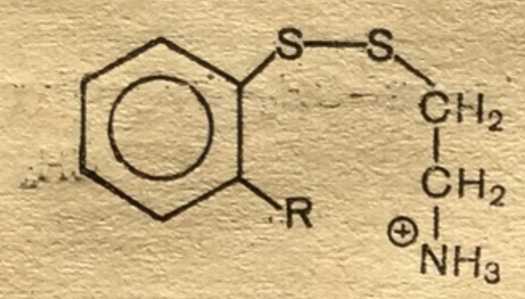
$$\begin{array}{l} S—CH_2—CH_2—NH_2 \\ | \\ S—CH_2—CH_2—NH_2 \end{array}$$

— высокоактивный радиопротектор, по некоторым показателям даже превосходящий цистеамин. Активным оказался и дисульфид 2-меркаптопропиламина. Любопытно, что дисульфид цистеина — природная аминокислота *L*-цистин — лишен РЗА [12, 67, 97]. Отправляясь от гипотезы смешанных дисульфидов Элдьярна и Пила [109, 161], некоторые исследователи в последние годы синтезировали новые смешанные дисульфиды [132, 148, 171, 176,

219, 253] взаимодействием солей Бунте с тиолами и изучили их РЗА

$$H_2N-CH_2-CH_2-S-SO_3H + R-SH \longrightarrow H_2N-CH_2-CH_2-S-S-R$$

Так, были получены *о*-, *м*- и *п*-(2-аминоэтилдитио)-бензойные кислоты, причем *о*-изомер обладал заметной РЗА [173]. Замена карбоксильной группы в бензольном кольце на Cl, NO_2, CH_3 приводит к неактивным соединениям, а в случае *о*-сульфосоединения защита мышей достигает 67%. Вероятно, для проявления активности соединение должно иметь структуру биполярного иона [172].



$R=COO^{\ominus}$: $SO_2O^{\ominus}$–активны ;

$R=Cl$; NO_2 ; CH_3–не активны

Активным оказался и дигидрохлорид ди-[2-амино-1-(1-ацетилиндолил-3) этил] дисульфида (см. с. 126) [24, 104]. Активность ряда других дисульфидов будет обсуждаться ниже в связи с вопросами замещения при азоте. Таким образом, при создании дисульфидной связи можно получить ряд высокоактивных препаратов. Восстанавливаются ли они подобно цистамину в организме, образуют ли смешанные дисульфиды с белками, пока неизвестно.

Ацилирование. Значительно чаще используется ацилирование тиольной группы, так как гидролиз S-ацилпроизводных происходит обычно с очень большой легкостью. Как уже сказано, производные тиосерной (соли Бунте) и тиофосфорной кислот будут рассмотрены отдельно. В настоящем разделе описаны простые S-ацильные производные, а также тиоацетали и тиокетали.

Относительно S-ацетилмеркаптоэтиламина $CH_3—CO—S—CH_2—CH_2—NH_2$ существуют противоречивые данные. С одной стороны, Бак и Александер, а также Доерти и Барнетт [102] утверждают, что препарат обеспечивает защиту только 17% мышей линии $101 \cdot C_3 \cdot H$ (выживаемость в контроле 6%, введено препарата 250 *мг/кг* за 15 *мин* до облучения в дозе 800 *р*). Малоактивен и S-ацетил-2-меркаптопропиламин [67]. С другой стороны, Фойе и сотр. [187] показали, что гидрохлорид S-ацетилцистеамина ($R=CH_3$) $[R-CO-S-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}H_3]Cl^{\ominus}$

в дозе 400 *мг/кг* обеспечивает выживаемость 60% мышей при облучении в дозе 800 *р* за 15 *мин* до облучения, S-октаноильное производное (600 *мг/кг*) ($R=C_7H_{15}$) — 60%, S-бензоильное ($R=C_6H_5$) — 10%, а хлорацетильное ($R=ClCH_2$) — 0%.

Осуществлен синтез ряда S-аминоацильных производных цистеамина

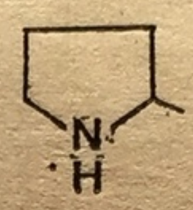
$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-S-CH_2-CH_2-NH_2,$$

где $R = H_2N-CH_2-$

$$CH_3-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-$$

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>CH-CH_2-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-$$

$$C_6H_5-CH_2-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-;$$



$$CH_3S-CH_2-CH_2-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-$$

и изучен их гидролиз. Однако данные о РЗА этих соединений не приводятся [186]. Филдом и сотр. [170] описан новый класс радиопротекторов — симметричные аминотиолсульфонаты. Среди них хорошую активность в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении (γ-облучение Co^{60} в дозе 1000 *р*) показало

соединение $[\overset{\oplus}{H_3N}-CH_2-CH_2-SO_2-S-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{NH_3}]\,2Cl^{\ominus}$,

а его гомолог $[\overset{\oplus}{H_3N}-(CH_2)_5-SO_2-S-(CH_2)_5-\overset{\oplus}{NH_3}]\,2Cl^{\ominus}$ был не активен.

Получены также и тиолсульфинаты [215]:

$$[\overset{\oplus}{H_3N}-CH_2-CH_2-SO-S-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{NH_3}]\,2Cl^{\ominus}$$

РЗА их не приводится.

Дитиокарбонаты строения $\overset{\oplus}{H_3N}-CH_2-CH_2-S-CO-S-(CH_2)_n-SO_3^{\ominus}$

оказались неактивными [207], однако вещества типа

$$[\overset{\oplus}{H_3N}-CH_2-CH_2-S-CO-S-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{NH_3}]\,2Br^{\ominus} \text{ и}$$

$$[\overset{\oplus}{H_3N}-CH_2-CH_2-S-CO-S-(CH_2)_n-COOH]\,Cl^{\ominus}$$

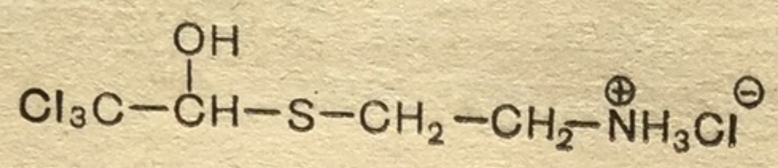
показали умеренную РЗА на мышах [208].

Взаимодействием аминотиолов с сероуглеродом получены

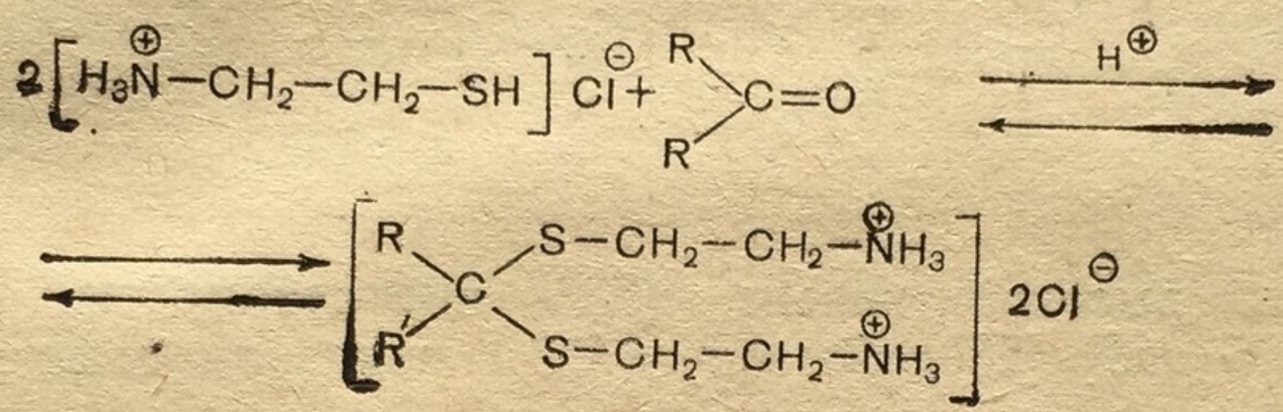
тритиокарбонаты $\overset{\oplus}{H_3N}-CH_2-CH_2-S-C(=S)-S^{\ominus}$

Это соединение оказалось сравнительно слабо активным [190] (см. производные гуанидина, с. 30).

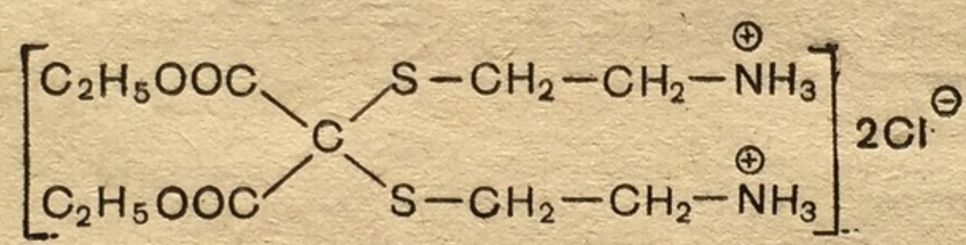
Некоторые исследования Филда и сотр. посвящены синтезу гемимеркапталей и гемимеркаптолов цистеамина. Из них производные хлораля



и фтораля обеспечивали выживаемость 67—83% мышей (950 *р* γ-излучения Co^{60}, внутрибрюшинно). Гемимеркаптолы были малоактивны и токсичны [177]. Показано, что альдегиды и кетоны реагируют с цистеамином в присутствии избытка кислоты (в противном случае образуются тиазолидины, см. с. 42), давая соответствующие меркаптали и меркаптолы:



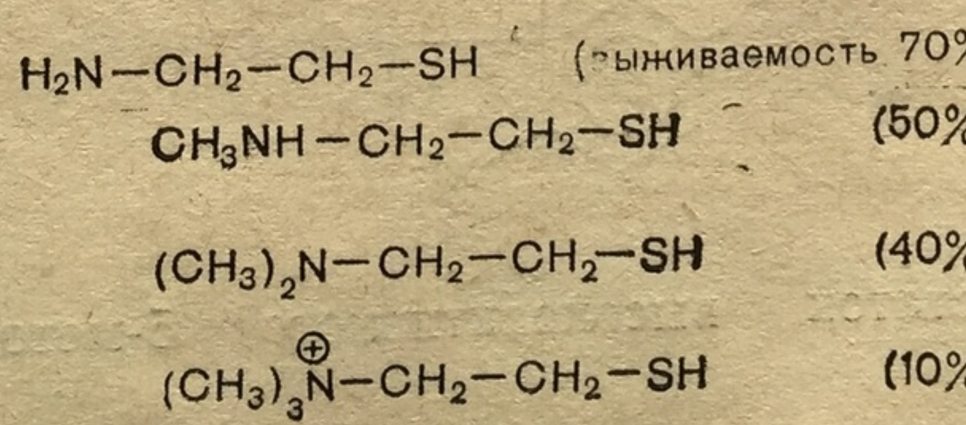
Среди них высокую активность имеет производное оксомалонового эфира



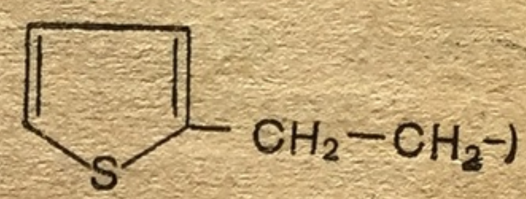
Оно обеспечивает выживаемость 73% мышей (150 *мг/кг*, введено внутрибрюшинно за 30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 900 *р*) [272].

В. Аминогруппа. Значительно чаще и с бо́льшим успехом изменению подвергалась аминогруппа цистеамина и цистамина.

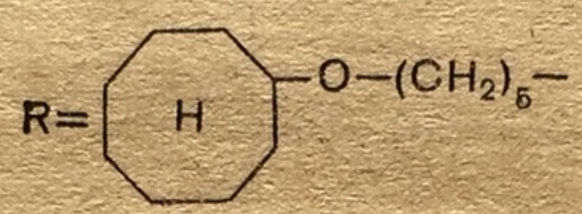
Алкилирование и арилирование. На основании ранних исследований в литературе прочно установилось мнение, что N-алкилирование цистеамина и цистамина снижает их защитную активность [12, 97, 181]. Действительно, в случае цистеамина при последовательном метилировании его аминогруппы РЗА изменяется в следующем порядке (мыши, внутрибрюшинно, максимально переносимая доза, γ-излучение Co^{60} 750 *р*, мощность дозы 95 *р/мин*) [39]:



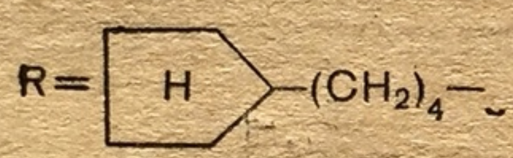
Последние данные показывают, что такое категорическое суждение оказалось преждевременным. В некоторых случаях даже при очень «тяжелых» заместителях при азоте аминотиолов сохраняется высокая РЗА, а иногда эти вещества превосходят по активности цистеамин. Так, N-2-фурилметил-, N-β-фенилэтил- и N-β-тиенил-2-этилцистеамины

$R-NH-CH_2-CH_2-SH$ ($R=C_6H_5CH_2CH_2-$ или  CH_2-CH_2-)

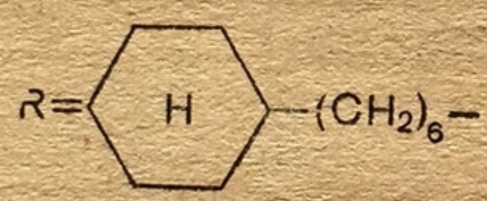
обладают высокой РЗА [52, 168]. Соединение с



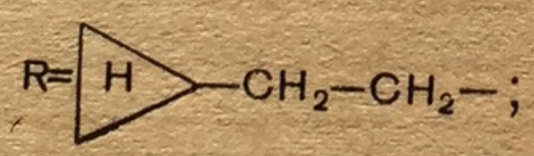
оказалось высокоактивным (83% выживаемости, 50 *мг/кг*, мыши, 825 *рад*) [289]. Высокую РЗА показали также соединения с

 и $п-CH_3-C_6H_4-O-(CH_2)_4-$ и др.

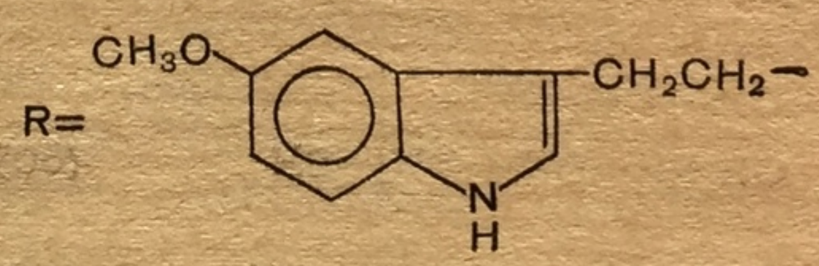
При



защита мышей составляла 94% (30 *мг/кг*; внутрибрюшинно за 15 *мин* до облучения), но соединения, содержащие фенилэтиламинную группировку ($R=C_6H_5-CH_2CH_2-$, $C_6H_5-CH(CH_3)-$, $C_6H_5-CH(OH)-CH(CH_3)-$ и т. д.), а также вещества с

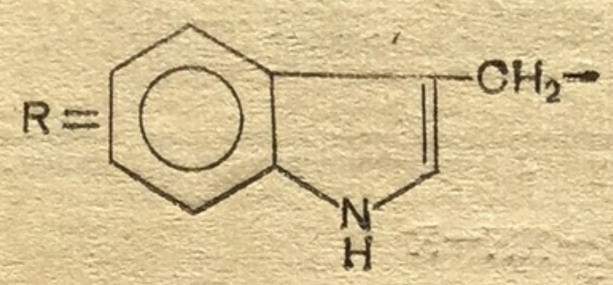
 ; $C_2H_5O-CH_2-CH_2-CH_2-$

были малоактивны [285], так же как и индолилалкиламинное производное



содержащее остаток высокоактивного 5-метокситриптамина [84].

Следует указать, что ранние попытки получения скатил-

цистеамина  и соответствующего дисуль-

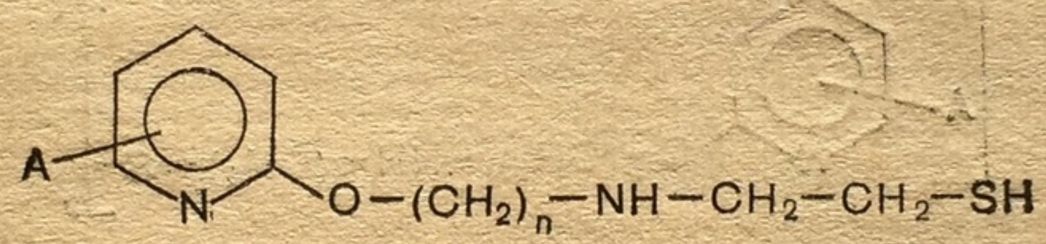
фида не привели к успеху [205].

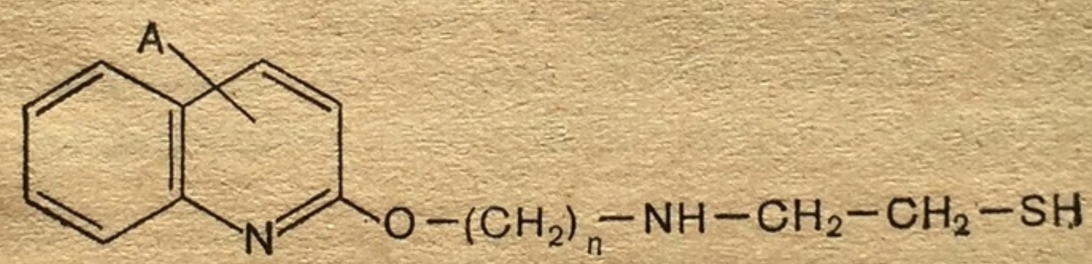
Введение β-карбоксиэтильной группировки дает хорошие результаты: соединения с $R=HOOC—CH_2—CH_2—$ и $H_2N—CO—CH_2—CH_2—$ высокоактивны, обеспечивая защиту 100% мышей [140]. Отмечена хорошая РЗА и у веществ строения

$HS—(CH_2)_2—\overset{\oplus}{N}H_2—(CH_2)_3—SO_3^{\ominus}$ [207].

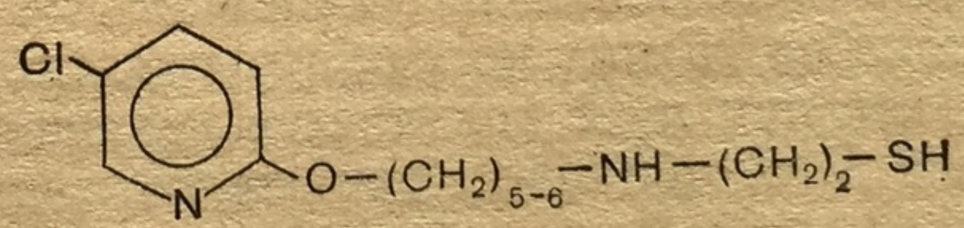
Среди соединений с более сложно построенной боковой цепью в качестве заместителя при азоте цистеамина следует упомянуть вещество строения $[H_2N—CO—CO—NH—(CH_2)_3—NH—CH_2CH_2—SH]\cdot HCl$ (выживаемость свыше 53% мышей, введено внутримышечно 400 *мг/кг* за 30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 1000 *р*) [164].

В последнее время Уэстланд и сотр. синтезировали и изучили тиолы общего типа:





В случае производных 2-оксипиридина были найдены активные радиопротекторы среди 5-хлор(бром)замещенных

и $n=2\div6$. Например, 

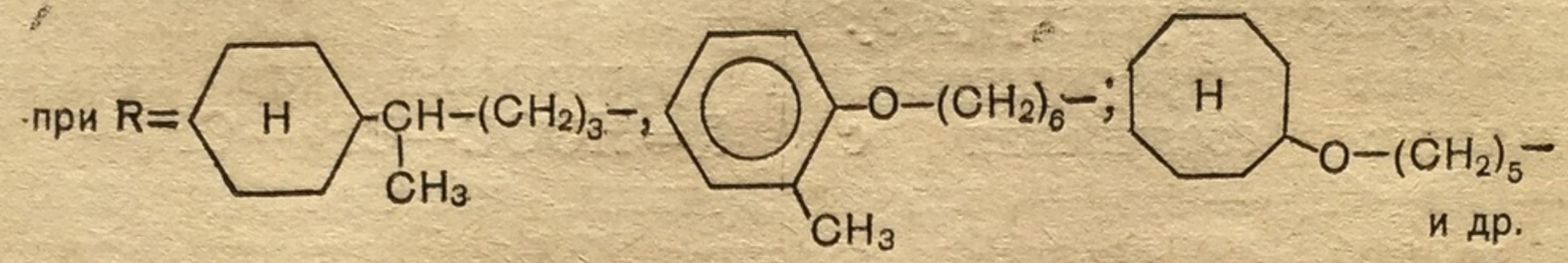
(выживаемость 80—87% мышей при введении внутрибрюшинно, 47% при введении внутрь за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60}, доза 950 *рад* [287]). Сходные результаты получены и в ряду дисульфидов (а также солей Бунте, тиофосфатов и тиазолидинов, см. ниже).

Так, дисульфид $\begin{array}{l} S—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}H_2—(CH_2)_n—SO_3^{\ominus} \\ | \\ S—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}H_2—(CH_2)_n—SO_3^{\ominus} \end{array}$

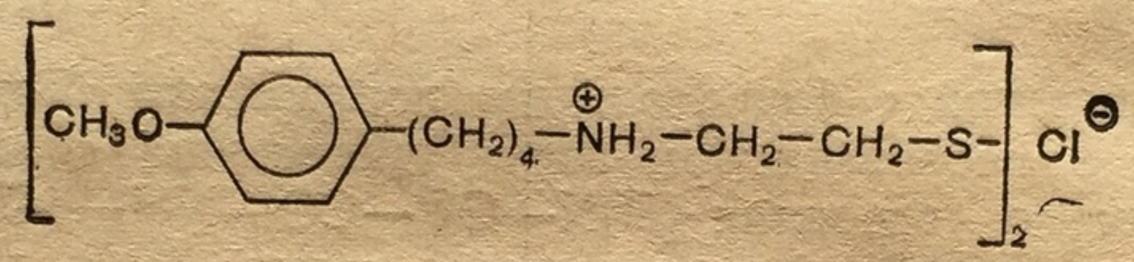
при испытаниях на мышах при $n=3$ дал 93% выживаемости (ранее указанный аналогичный тиол — 60%), а при $n=4 \div 0$% [207].

Достаточно высокую защиту показали и дисульфиды [289]

$$R-NH-(CH_2)_2-S-S-(CH_2)_2-NH-R$$

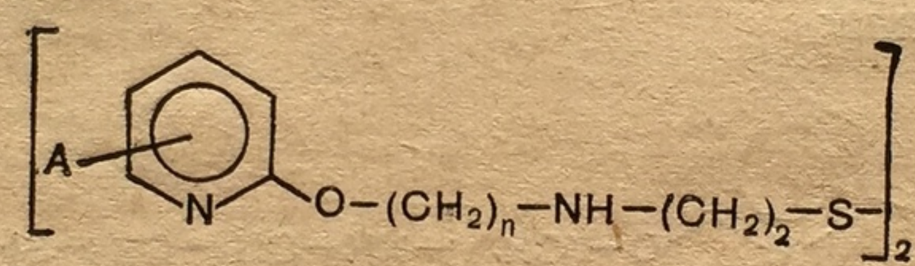


Хорошие радиозащитные свойства отмечены у N, N′-бис-(n-анизилбутил) цистамина



обеспечивающего выживаемость 83% мышей (внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60}, доза 950 *рад*) [284]

Дисульфиды общего типа



обладали, как правило, малой РЗА [287].

Интересным соединением оказался смешанный дисульфид 3-ацетамидопропил-2-*н*-дециламиноэтилдисульфид ($n=3$):

$$[H-C_{10}H_{21}-\overset{\oplus}{N}H_2-CH_2-CH_2-S-S-(CH_2)_n-NHCOCH_3]\,Cl^{\ominus}$$

который обеспечивает выживаемость 33—67% мышей (внутрибрюшинно за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 1000 *р*). Любопытно, что при $n=2$ получается неактивное вещество [169, 175]. Хорошей РЗА обладает, однако, окисленное соединение

$$[H-C_{10}H_{21}-\overset{\oplus}{N}H_2-CH_2-CH_2-SO_2-S-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}H_2-C_{10}H_{21}-H]\,2Cl^{\ominus}$$

(см. с. 24) [170].

Ацилирование аминогруппы. Влияние ацилирования аминогруппы цистеамина на его противолучевую активность изучено сравнительно мало. Относительно активности N-ацетилцистеамина $HS-CH_2-CH_2-NHCOCH_3$ существуют противоречивые данные [97, 238]. Очень высокой РЗА обладает дисульфид с аце-

тамидной группой строения

$$CH_3-CO-NH-(CH_2)_2-S-S-(CH_2)_4-SO_2Na$$

обеспечивающей защиту 87—100% мышей при введении в количестве 47 *мг/кг* внутрибрюшинно за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} (поглощенная доза 975 *рад*), в то время как N, N′-диацетилцистамин $CH_3CO—NH—(CH_2)_2—S—S—(CH_2)_2—NH—COCH_3$ совершенно не активен.

Отмечено легкое диспропорционирование монозамещенного дисульфида по уравнению:

$$2CH_3CO—NH—(CH_2)_2—S—S—(CH_2)_4—SO_2Na \rightleftarrows$$
$$\rightleftarrows [CH_3CO—NH—(CH_2)_2S]_2 + [NaO_2S—(CH_2)_4—S]_2.$$

Активным оказался лишь второй дисульфид [174].

Незаслуженно мало изучены N-аминоацильные производные цистеамина. Имеется указание, что N-глутамилцистеамин обладает РЗА [182]. Так как в ряду индолилалкиламинов их аминоацильные и пептидные производные отличаются высокой РЗА и низкой токсичностью, синтез подобных потенциальных радиопротекторов в ряду аминотиолов представляет собой несомненный интерес.

Трипептид глутатион

$$HOOC—\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}—CH_2—CH_2—CO—NH—\underset{\underset{CH_2—SH}{|}}{CH}—CO—NH—CH_2—COOH$$

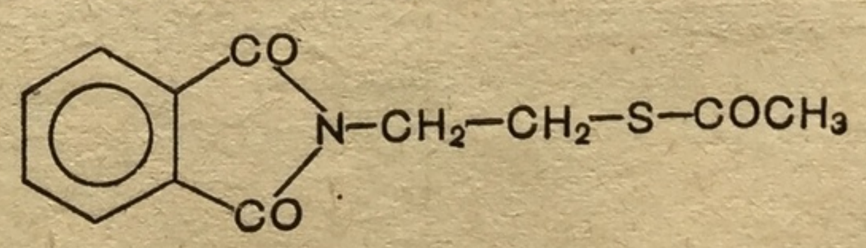
обладает выраженной РЗА (см. с. 21). Следует упомянуть в этом плане, что недавно осуществлен синтез полиглутатиона ($n=2$) и полиаспартатиона ($n=1$):

$$\left[\ldots NH—\overset{\overset{COOH}{|}}{CH}—(CH_2)_n—CO—NH—\underset{\underset{CH_2SH}{|}}{CH}—CO—NH—CH_2—CO—\ldots\right]_x.$$

Первый из них с молекулярной массой приблизительно 9000 в количестве 500 *мг/кг* обеспечивал выживаемость 67% мышей при дозе облучения 1000 *р* [225]. Впрочем, из статьи неясно, с чем связана РЗА этого соединения: с наличием остатков цистеина в этом соединении или с его полимерным характером.

Также противоречивы и данные по РЗА N, S-диацетилцистеамина $CH_3CO—S—CH_2—CH_2—NH—COCH_3$ [97].

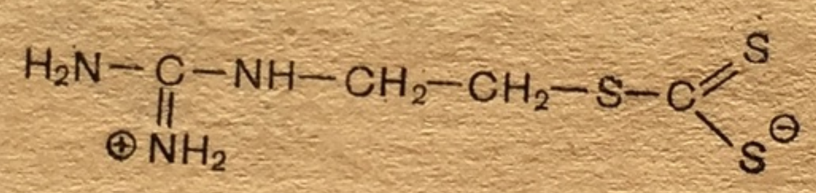
В то же время соединение строения



обладает вполне приличной РЗА, обеспечивая при 40 *мг/кг* выживаемость 47% мышей [263].

Другие основные группировки. В формуле (с. 19) X может быть представлен не только аминогруппой, но и рядом других основных группировок. Из них в первую очередь следует указать на остаток гуанидина $X = HN{-}\underset{\underset{NH}{\|}}{C}{-}NH_2$. Хорошо известно, что β-меркаптоэтилгуанидин (МЭГ) $H_2N{-}\underset{\underset{NH}{\|}}{C}{-}NH{-}CH_2{-}CH_2SH$ и соответствующий ему дисульфид (ГЭД) (см. с. 18) являются эффективными радиопротекторами, аналогично высокую активность проявляет γ-меркаптопропилгуанидин (МПГ, $n=3$). Соответствующее бутильное производное ($n=4$) $H_2N{-}\underset{\underset{NH}{\|}}{C}{-}NH{-}(CH_2)_n{-}SH$, а также ряд N-алкильных замещенных МЭГ значительно менее активны [97].

Хорошие радиопротекторы образуются при взаимодействии МЭГ и его замещенных с сероуглеродом. Продукты этой реакции являются тритиокарбонатами [192]



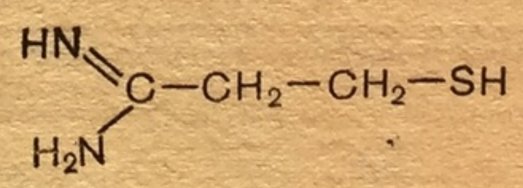
Известны также производные гидразина типа

$$R{-}N(R'){-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}SH$$

$$(R=R'=CH_3,\ R=n\text{-}C_8H_{17},$$

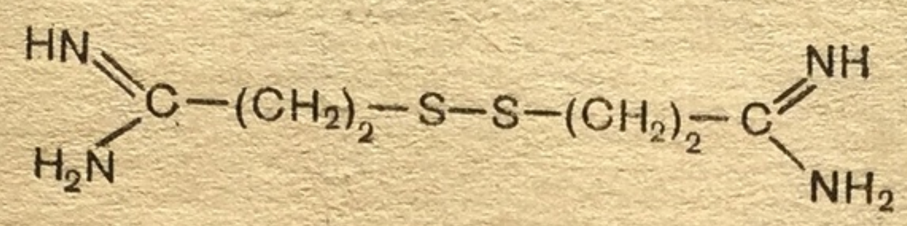
$$R'=H,\ R=C_6H_5{-}CH_2{-}CH(CH_3){-},R'=H)$$

Они оказались неактивными [285].

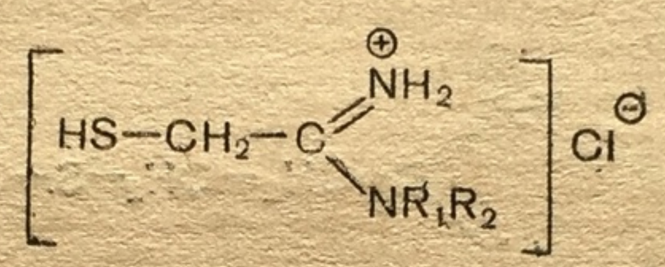
Весьма активные радиопротекторы образуются, когда основным центром в молекуле тиола является амидиновая группировка. β-Меркаптоэтиламидин  обеспе-

чивает выживаемость 90% мышей (104 *мг/кг*, максимально переносимая доза, внутрибрюшинно, за 15—20 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 750 *р*, 95 *р/мин*). Цистеамин в этих условиях дает только 70% защиты [39].

Болгарский исследователь Робев, впервые указавший на противолучевую активность N-фениламидина тиофен-2-карбоновой кислоты [65], осуществил синтез дисульфида строения [66]

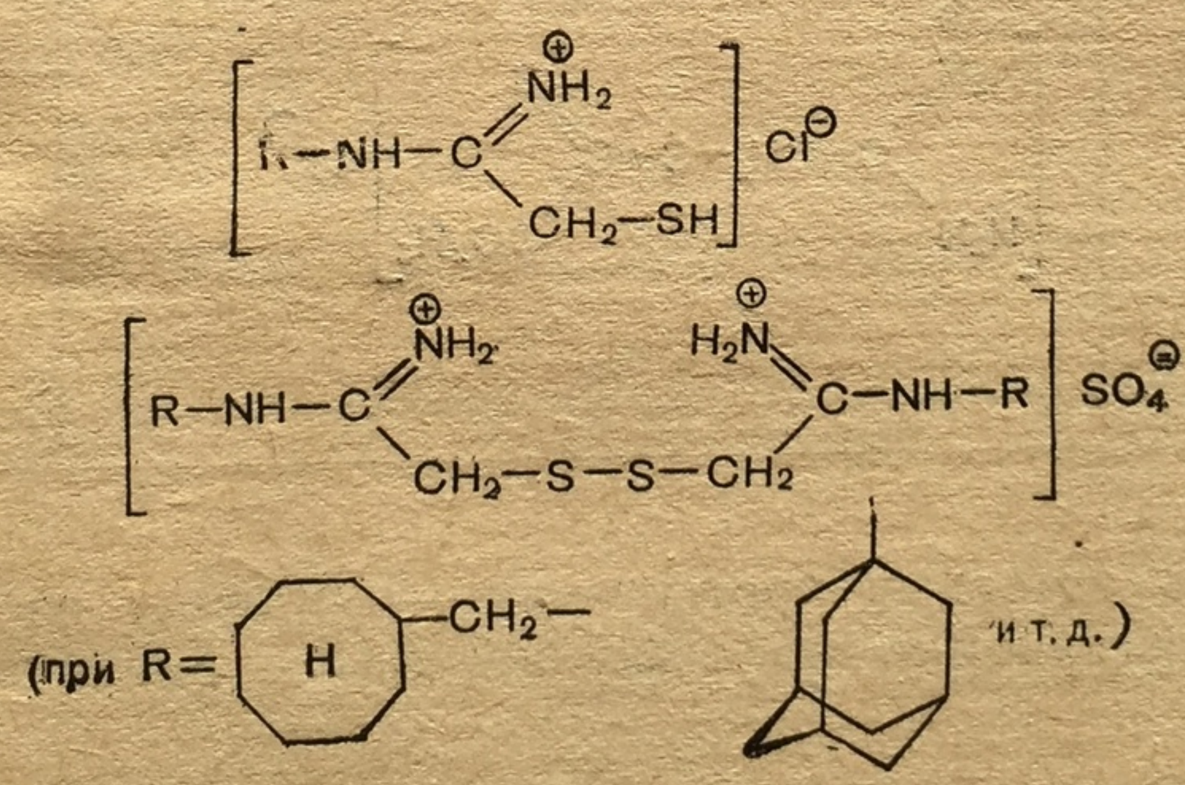


Бауэром и сотрудниками описан синтез ряда α-меркапто-

амидиниевых солей типа  ,

однако РЗА их не указана [147].

Весьма активными (не только при введении внутрибрюшинно, но даже при введении внутрь) оказались синтезированные Уэстландом и сотр. [290] амидинотиолы и дисульфиды общей формулы



Они обеспечивают защиту приблизительно 100% мышей при обоих способах введения. РЗА ряда серусодержащих амидинов была изучена В. Г. Владимировым и сотр. [24а]. Опыты проводили на мышах, препараты вводили внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 750 *р*. Получены следующие результаты:

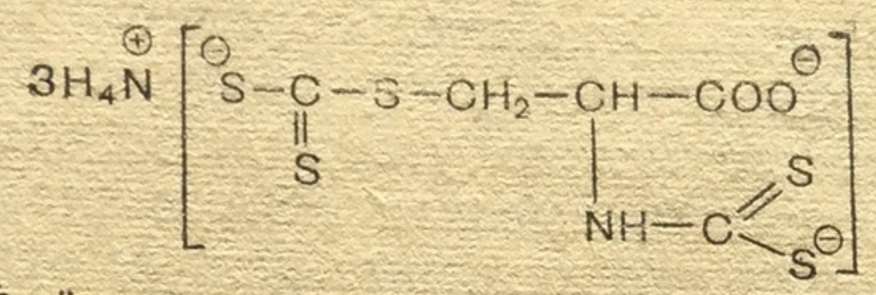
Препарат	Формула	Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %
β-Меркапто-этиламидин (гидрохлорид)	$\left[(H_2N)_2\overset{\oplus}{N}{=}C{-}CH_2{-}CH_2{-}SH\right]Cl^{\ominus}$	70—140	65—90
Бис-(β-амидиноэтил)-дисульфид (дигидрохлорид)	$\left[(H_2N)_2\overset{\oplus}{N}{=}C{-}CH_2{-}CH_2{-}S{-}\right]_2 2Cl^{\ominus}$	100—225	40—70
S-β-Амидиноэтилтритиоугольная кислота	$(H_2N)_2\overset{\oplus}{N}{=}C{-}CH_2{-}CH_2{-}S{-}C(=S)S^{\ominus}$	90—180	63—80
S-β-Амидиноэтилксантогенат (гидрохлорид)	$\left[(H_2N)_2\overset{\oplus}{N}{=}C{-}CH_2{-}CH_2{-}S{-}C(=S)OC_2H_5\right]Cl^{\ominus}$	100—150	35—85
S-Амидинометилксантогенат (гидрохлорид)	$\left[(H_2N)_2\overset{\oplus}{N}{=}C{-}CH_2{-}S{-}C(=S)OC_2H_5\right]Cl^{\ominus}$	75	40

Об очень активных протекторах — амидинах из числа производных тиосерной и тиофосфорной кислот см. ниже.

Соединение строения $\left[H_3\overset{\oplus}{N}{-}CH_2{-}CH_2{-}C(=\overset{\oplus}{N}H_2)SCH_3\right]2Cl^{\ominus}$

оказалось не активным [184].

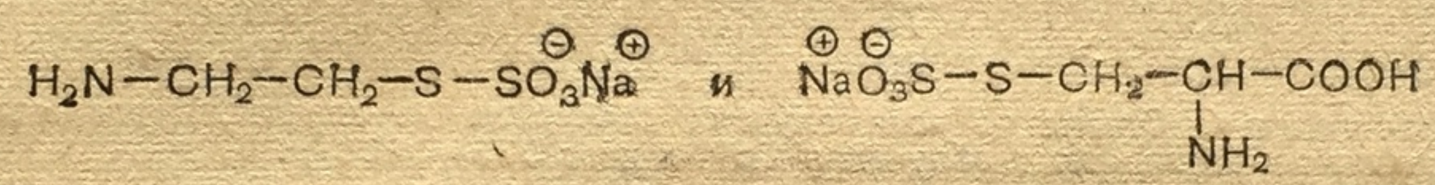
Своеобразное производное цистеина — триаммонийную соль 2-дитиокарбамоил-3-дитиокарбонилтиопропановой кислоты (ДТС)



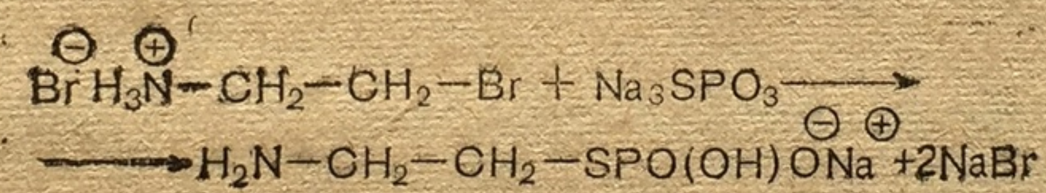
синтезировали Фойе и сотр. [281]. ДТС имеет очень высокую РЗА — порядка АЭТ (см. с. 48), но в 2—3 раза менее токсично.

II группа. Производные тиосерной и тиофосфорной кислот

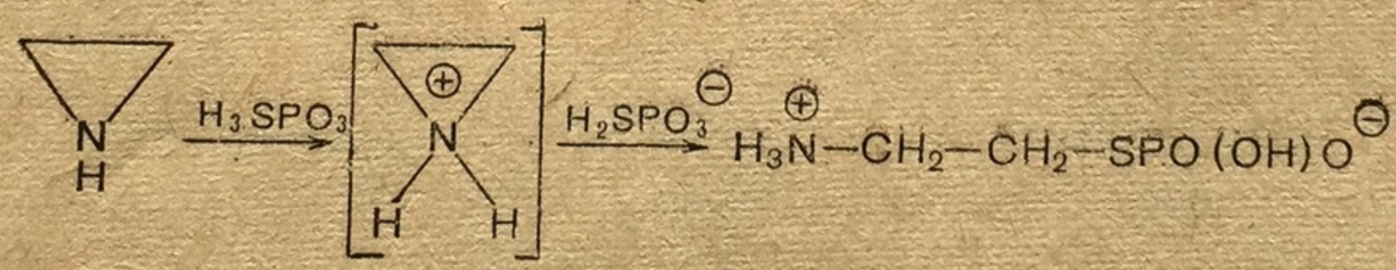
В 1959 г. Голмберг и Сербо показали, что натриевые соли 2-аминоэтантиосерной кислоты и S-сульфоцистеина (соли Бунте) обладают высокой РЗА [201]:



Двумя годами позже была показана радиозащитная активность других солей Бунте [209]. В дальнейшем синтезу и изучению РЗА этих соединений было уделено очень большое внимание. Почти одновременно Акерфельдтом [117—119], а у нас И. Л. Кнунянцем, О. В. Кильдишевой и М. Г. Линьковой осуществлен синтез 2-аминоэтантиофосфорной кислоты, натриевая соль которой в СССР была названа «цистафосом». Соединения подобного типа обычно получают взаимодействием аминоалкилгалогенидов с тиофосфатом натрия



реже — раскрытием этилениминного цикла тиофосфорной кислотой [137]



Высокая РЗА цистафоса обнаружена Гансеном и Сербо [198, 271], а у нас П. Г. Жеребченко и Г. М. Айрапетяном [2, 3].

В дальнейшем в этом ряду, так же как и в случае солей Бунте, обнаружили большое число соединений, имеющих явное преимущество перед цистафосом. Ниже рассматриваются закономерности связи химического строения с РЗА в ряду производных тиосерной и тиофосфорной кислот.

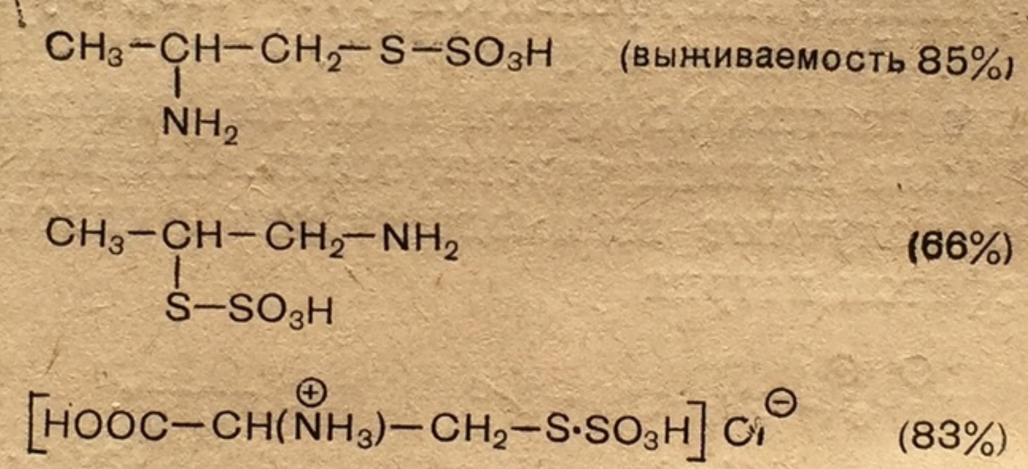
А. Углеродная цепь. Относительно расстояния между тиольной группой и основным центром в случае производных тиосерной и тиофосфорной кислот можно утверждать, что, подобно ранее указанным соединениям, высокая РЗА в этом ряду обеспечивается лишь тогда, когда активные центры отделены полиметиленовой цепью, содержащей два или три атома углерода. Так, Клейман и сотр. изучили РЗА ряда солей Бунте общей формулы $H_2N—(CH_2)_n—S—SO_3H$ и получили следующие результаты [216] (табл. 1).

Радиозащитная активность солей Бунте Таблица 1

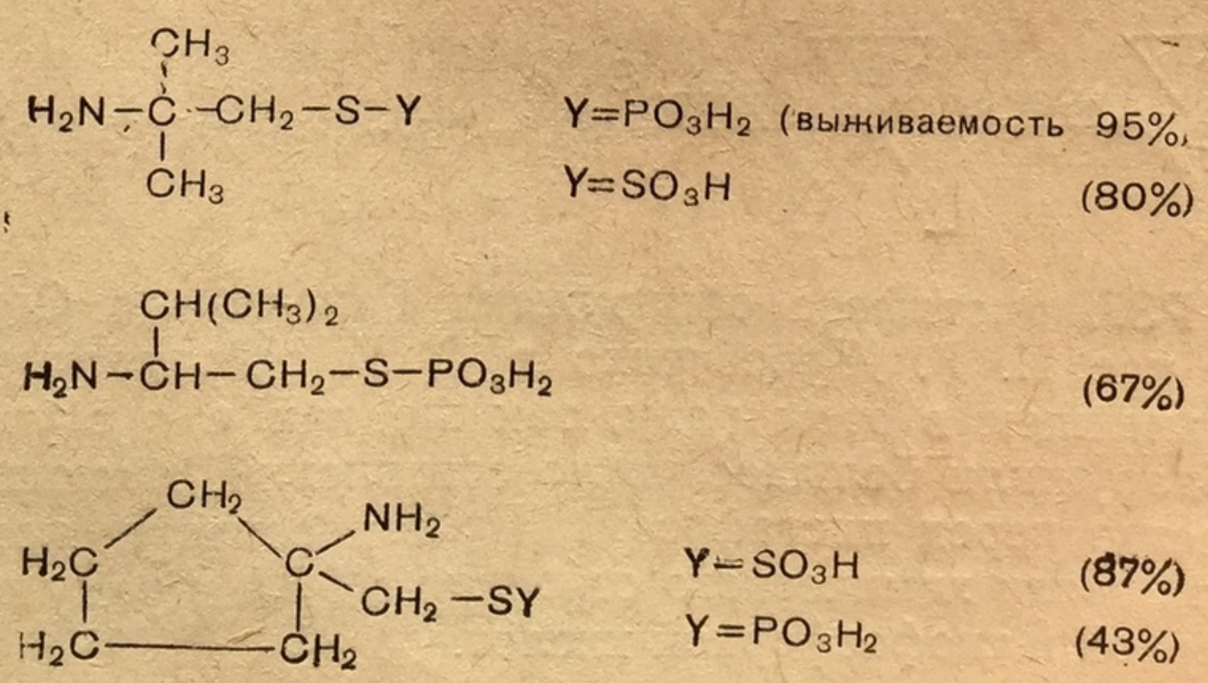
n	Доза препарата, *мг/кг*	Выживаемость, %	*n*	Доза препарата, *мг/кг*	Выживаемость, %
2	350	73	4	50	0
3	500	40	6 и 8	300	0

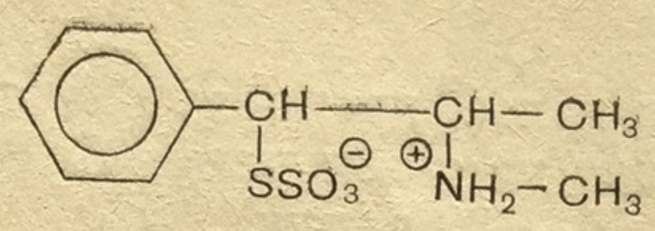
Примечание. Опыты во всех случаях проводили на мышах, препараты вводили внутрибрюшинно за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 975—1000 *р*.

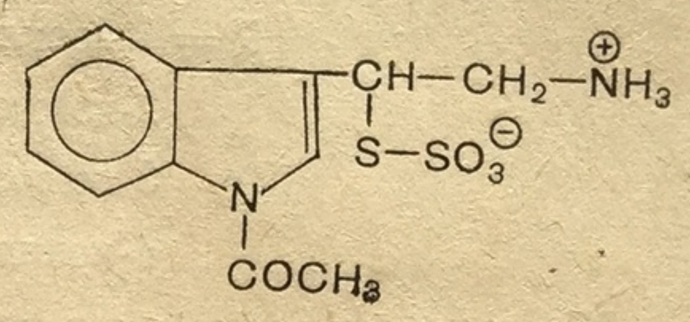
В этой же работе показано, что соли Бунте — производные обоих изомерных меркаптопропиламинов и цистеина — обладают высокой РЗА:

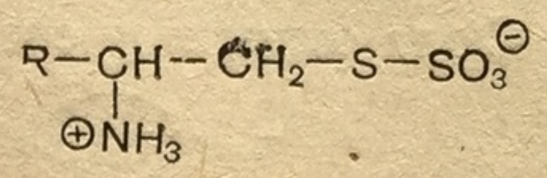


Работами Пайпера и сотр. [258] показано, что алкилирование боковой цепи или включение ее в цикл в случае производных тиосерной и тиофосфорной кислот также не мешает проявлению высокой РЗА:



Однако соль Бунте строения 

оказалась неактивной [278], так же как 2-амино-1-(1-ацетилиндолил-3)-этантиосерная кислота [104] 

Ряд соединений общего типа 

полученных на основе α-аминокислот, был изучен с целью определить их РЗА. Хорошей РЗА обладало только вещество с $R = C_2H_5$ [142].

Б. Аминогруппа. Влияние алкилирования первичной аминогруппы β-аминоэтантиосерной и тиофосфорной кислот на РЗА изучено наиболее подробно.

Клейман и сотр. [214, 218] разработали алкилирование аминоэтансерной кислоты галогеналкилами. Уэстланд и сотр. [288, 289] проводили алкилирование также тозилатами и эпоксидами. Эти методы позволили получить очень большое число самых разнообразных N-замещенных солей Бунте и изучить их РЗА. Общим итогом этих исследований было неожиданное открытие, что «утяжеление» заместителя при азоте соли Бунте не только не снижает или извращает РЗА (как это принято обычно считать в фармакологии), но в некоторых случаях делает соединение более активным, менее токсичным, эффективным при приеме per os. Ниже приводятся наиболее интересные положения и примеры.

Простые алкилы [218]. По мере «утяжеления» алкильной группы в соединении $R—NH—CH_2—CH_2—S—SO_3H$ РЗА сначала уменьшается:

$R = CH_3$ (выживаемость 70%);
$R = C_2H_5$ (55%);
$R = н\text{-}C_3H_7$ (30%);
$R = н\text{-}C_4H_9$ (7%),

далее падает до нуля при $R = н\text{-}C_5H_{11}$, затем снова возрастает:

$R = н\text{-}C_7H_{15}$ (выживаемость 50%);
$R = н\text{-}C_8H_{17}$ (80%);
$R = н\text{-}C_9H_{19}$ (87%);
$R = н\text{-}C_{10}H_{21}$ (90%),

а затем снова резко падает до 0%.

(Здесь и далее: препараты вводили мышам внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 900—1000 *р* при мощности дозы 50—100 *р/мин*).

Разветвление в алкильной группе в некоторых случаях не снижало, а иногда и повышало РЗА:

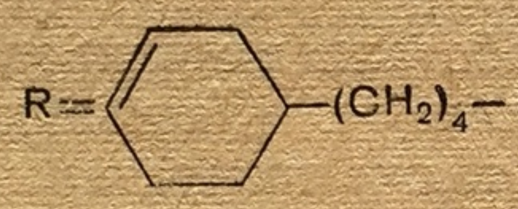
R = 1-нонил (C_9) (выживаемость 87%);
2-нонил (94%);
3-нонил (80%);
4-нонил (20%).

Неароматические али- и гетероциклы и ω-(циклоалкил) алкилы. Сюда относятся соединения с

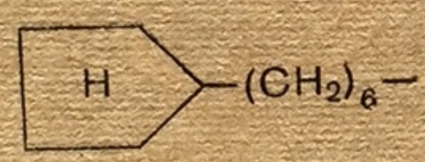
$$R=(CH_2)_{n_1}CH-(CH_2)_{n_2}-$$ и

$$R=(CH_2)_{n_1}CH-(CH_2)_{n_2}-O-(CH_2)_{n_3}-.$$

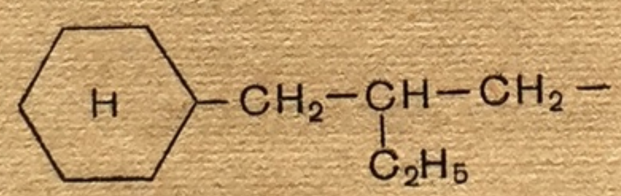
Здесь в некоторых случаях получены очень высокоактивные радиопротекторы [214, 218, 288, 289]. Например:



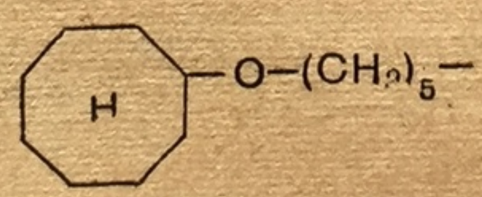
(выживаемость 100%)



(80%)



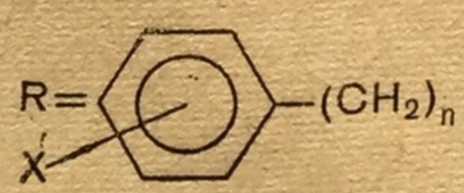
(100%)

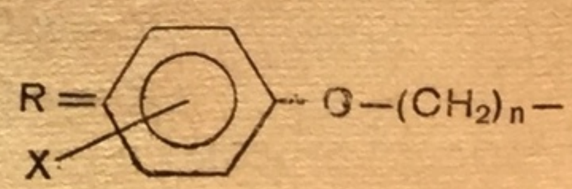


(87%)

Получены также тиолы, тиосульфаты и тиофосфаты $R—NH—(CH_2)_n—S—Y$ ($Y=H$, SO_3H, PO_3H_2, $n=2$, 3), где R представлено довольно объемистыми алициклическими и гетероциклическими заместителями (1- и 2-адамантильные, стероидные, борнильные, тиофеновые, тиопирановые производные). Они показали хорошую РЗА (более 45% выживаемости мышей) [162].

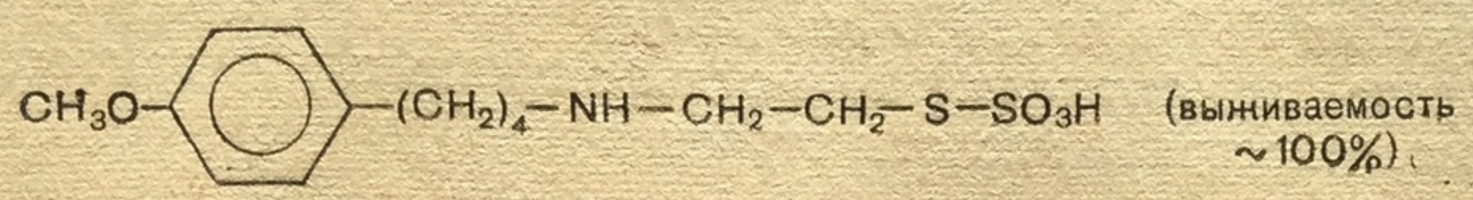
Аралкильные и арилоксиалкильные заместители [218, 284, 288, 289]. Здесь рассматриваются вещества общей формулы

(с. 28) с 

— и 

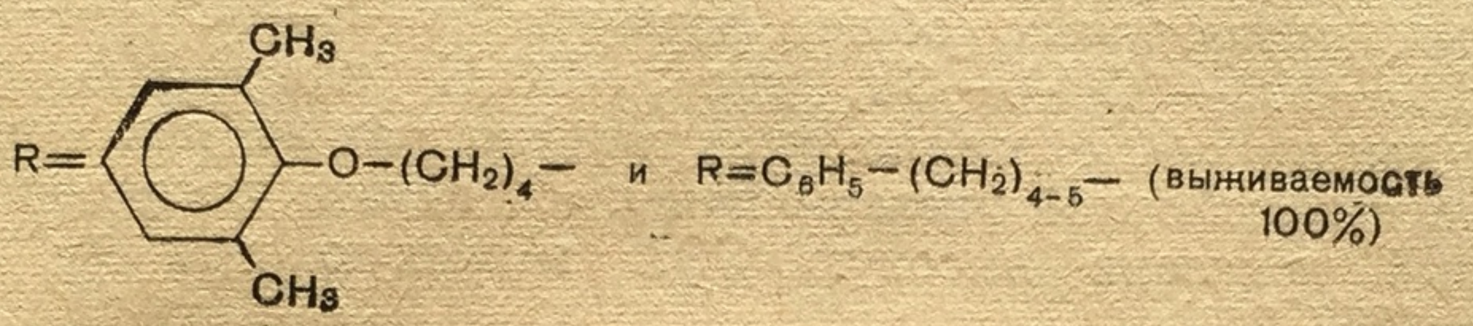
—

Среди этих веществ выделяется *N*-δ-*n*-анизилбутиламиноэтансерная кислота

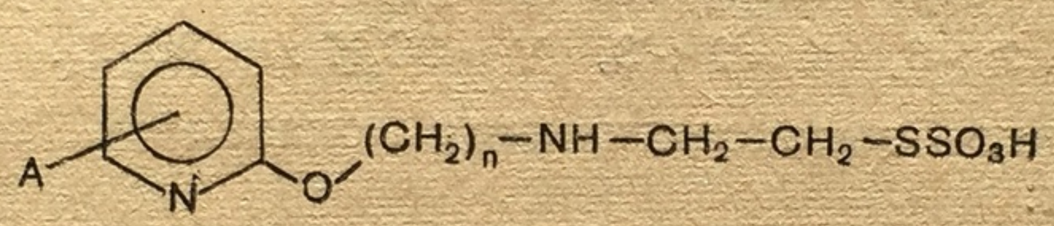


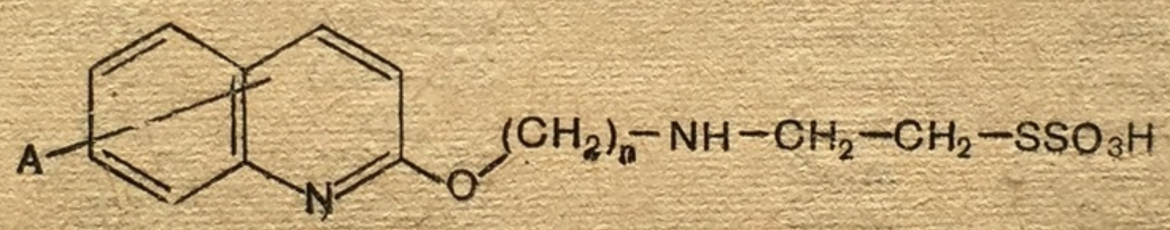
Это соединение имеет терапевтический индекс приблизительно 10 и эффективно при приеме per os.

Высокоактивны и соединения с

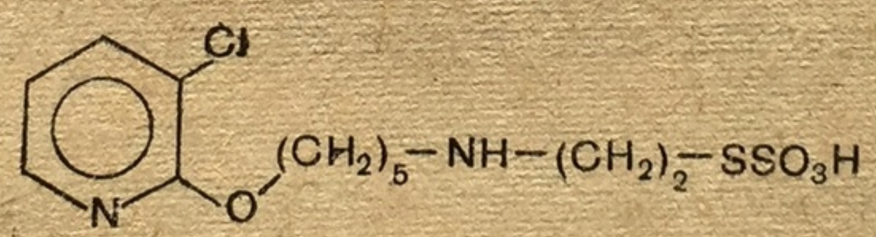


Уэстланд и сотр. изучили большое число солей Бунте — производных 2-оксипиридина и 2-оксихинолина строения

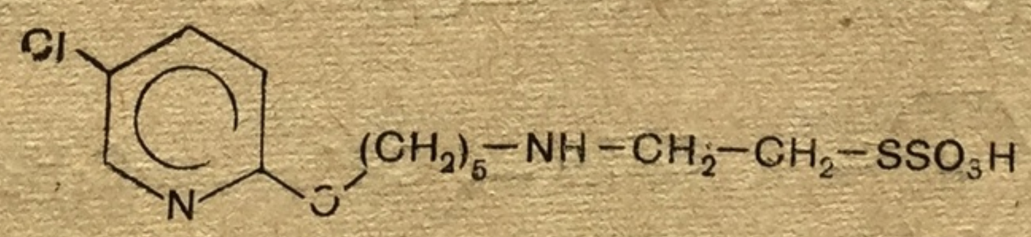




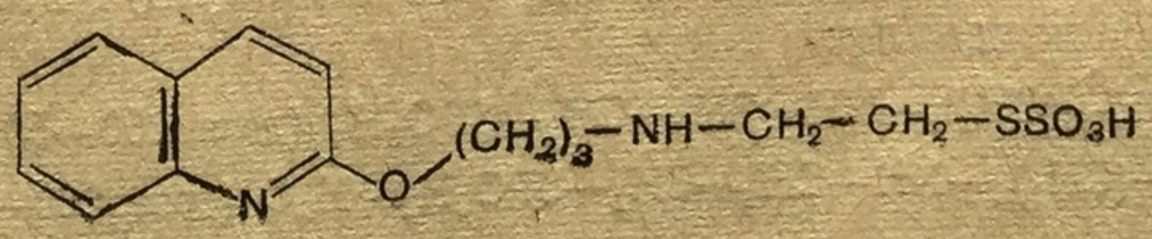
Многие из них обладали высокой РЗА при $n=5$ для пиридинов и $n=3$ — для хинолинов. В качестве заместителей у активных соединений фигурировали в случае пиридинзамещенных галогены. Например:



(выживаемость 93%, доза препарата 12,5 *мг/кг*, $ЛД_{50}$ 175 *мг/кг*),



(выживаемость 87%, доза препарата 19 *мг/кг*, $ЛД_{50}$ 225 *мг/кг*),



(выживаемость 93%, доза препарата 25 *мг/кг*, $ЛД_{50}$ 220 *мг/кг*). Препараты вводили мышам внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 950 *рад* [287].

Другие заместители. N-ω-сульфоалкильные замещенные аминоэтантиосерной кислоты строения

$$O_3\overset{\ominus}{S}-(CH_2)_n-\overset{\oplus}{N}H_2-CH_2-CH_2-SSO_3\overset{\ominus}{}Na^{\oplus}$$

оказались неактивными [207]. Был синтезирован ряд полиметиленовых производных общей формулы $Y-S-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_2-SY$, где $Y=SO_3H$ или PO_3H_2. Соли Бунте при $n=2\div6$ оказались неактивными, так же как и производные тиофосфорной кислоты при $n=2$, однако последние при $n=3$ и 4 показали высокую РЗА и низкую при $n=5$ и 6 и выше [257, 261].

Был синтезирован ряд производных тиосерной и тиофосфорной кислот с ω-аминоалкильной группой

$$H_2N-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-S-Y,$$
$$n=2\div6,\quad m=2\div3,\quad Y=SO_3H \text{ или } PO_3H_2.$$

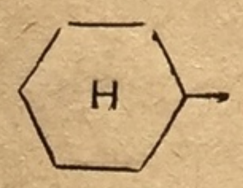
Из них особенно высокоактивными оказались тиофосфаты PO_3H_2 строения:

		Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %
$n=2$	$m=2$	400—800	100
$n=3$	$m=2$	300—600	86
$n=4$	$m=2$	400	100
$n=5\div6$	$m=2$	150—300	87—100
$n=2$	$m=3$	150—1000	100
$n=3$	$m=3$	160—320	100
$n=4$	$m=3$	100	13

(Препарат вводили мышам внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 950—1050 *р*). Соли Бунте оказались малоактивными или совсем не активными [262]. Удовлетворительную РЗА показала соль Бунте строения [140]

$$H_2N-CO-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}H_2-CH_2-CH_2-SSO_3\overset{\ominus}{}$$

Далее были получены тиосерные и тиофосфорные кислоты строения $R-NH-(CH_2)_n-NH-CH_2-CH_2-S-Y$, где $R=CH_3$,

C_2H_5-, 

$C_6H_{17}-$, C_6H_5-, n-$C_2H_5OOC-C_6H_4$,

$n=2$, 3, 4, $Y=SO_3H$ и PO_3H_2. Из них высокую РЗА (выживаемость 100%) показали:

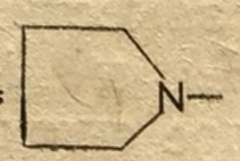
$C_2H_5-NH-(CH_2)_3-NH-CH_2-CH_2-SPO_3H_2$ (доза 250—500 *мг/кг*);

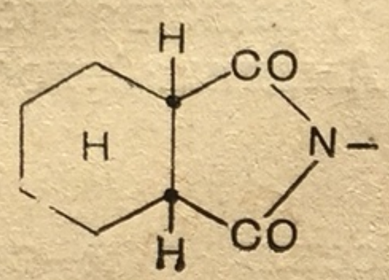
$CH_3-NH-(CH_2)_3-NH-CH_2-CH_2-SPO_3H_2\cdot H_2O$ (доза 200—400 *мг/кг*)

(препарат вводили мышам внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 1000 *р*). Остальные соединения были малоактивны [259].

Вещества типа $[HO_3S\text{-}S—(CH_2)_2—NH—(CH_2)_n—NH—CO]_2$, где $n=2\div3$, изучены также достаточно подробно. Они оказались неактивными [164]. Однако среди тиольных, тиосерных и тиофосфорных соединений с ω-имидной группой (производные сукцинимида, глутаримида и цис-1,2-циклогександикарбоксимида) найдены высокоактивные в радиозащитном отношении соединения, например:

$$X—CH_2—CH_2—NH—CH_2CH_2SPO_3HNa,$$

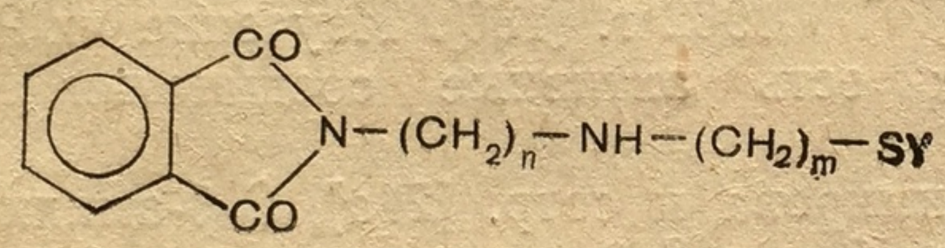
где X=  (выживаемость 73% при 300 мг/кг),



(выживаемость 60-87% при 200 мг/кг)

(препарат вводили мышам внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60}, в дозе 1000 *р*) [260].

Аналогичные фталимидные производные

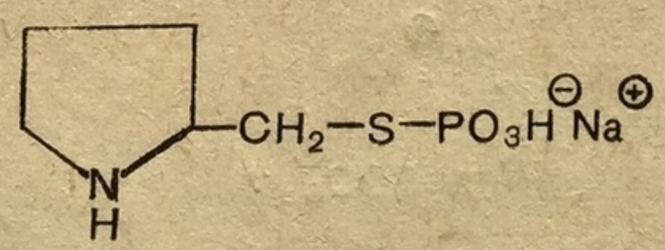


(Y=SO_3H или PO_3HNa; n=2, 4, 5; m=2, 3),

не активны [263].

Наконец, получены и изучены вещества типа $C_6H_5—Z—(CH_2)_n—NH—CH_2—CH_2—S—Y$ Y=H, SO_3H, PO_3HNa; Z=O или S. Они оказались также не активными [163].

Известны случаи включения аминогрупп в цикл. Так, было показано, что введение кислого S-(2-*L*-пирролидилметил) фосфоротиоата натрия в дозе 10 *мг* на мышь за 10 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 700 *р* обеспечивает выживаемость 80% подопытных животных. Соответствующие соли Бунте, а также изотиурониевые производные были практически не активными [272а]



В. Гуанидины, амидины и их аналоги. Клейман и сотр. путем взаимодействия соответствующей алкилтиомочевины

с β-аминоэтантиосерными кислотами осуществили синтез соответствующих β-гуанидинопроизводных

$$H_2N-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-\underset{\underset{R}{|}}{N}-(CH_2)_n-SSO_3H.$$

Среди них (R=H, $n=2$) β-гуанидинэтантиосерная кислота оказалась столь же эффективной, как и МЭА (выживаемость мышей 80%, препарат вводили внутрибрюшинно за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 1000 *р*); производное γ-меркаптопропиламина ($n=3$) было менее активно (R=H, $n=3$, 67% выживаемости). Введение дополнительных заместителей к азоту (R=C_2H_5 и i-C_3H_7, $n=2$) еще более снижало активность (53% выживаемости) [217].

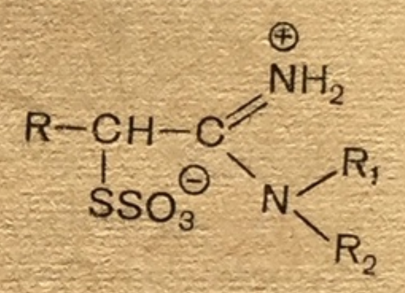
Таблица 2

Радиозащитная активность амидинийтиосульфатов

R	R_1	R_2	РЗА
H	H	H	Неактивен
H	H	CH_3	Слабая
H	H	C_2H_5	Хорошая
H	H	n-C_3H_7	Слабая
H	H	i-C_3H_7	Хорошая

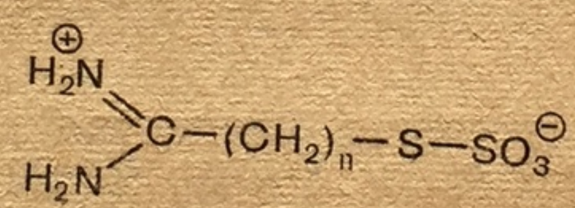
Примечание. Мыши, внутрибрюшинно, γ-облучение Co^{60} в дозе 1000 *р*.

Амидинийтиосульфаты строения



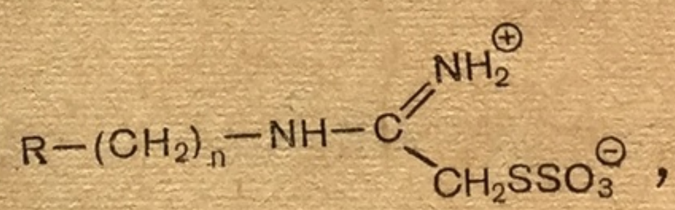
получены Бауэром и сотр. в 1962 г. [130]. Изучение их РЗА показало, что среди них есть активные соединения [129] (табл. 2).

По данным В. Г. Владимирова и сотр. [24а], S-β-амидиноэтилтиосерная кислота ($n=2$) и S-β-амидинометилтиосерная кислота ($n=1$)



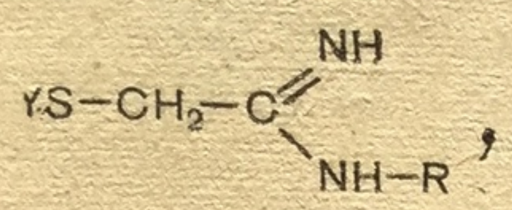
в опытах на мышах показали хорошую РЗА, обеспечив выживаемость 60—90 и 36% мышей соответственно (при $n=2$ препарат вводили в количестве 75—150 *мг/кг* и при $n=1$ давали 75 *мг/кг* внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 750 *р*).

В дальнейшем был осуществлен синтез новых соединений этого ряда типа

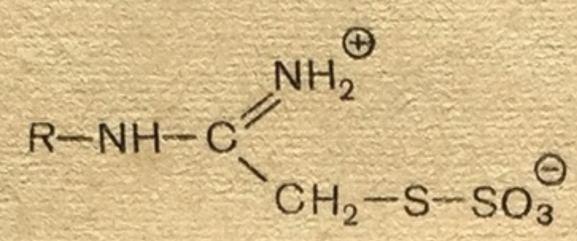


где $n=2$ и 3, а R=фурил-2, тиенил-2, индолил-3, пиридил-2, 3 и 4. РЗА их не приводится [254].

Исключительных успехов добились в этом ряду Уэстланд и сотр. [290]. Они осуществили синтез большого числа соединений типа

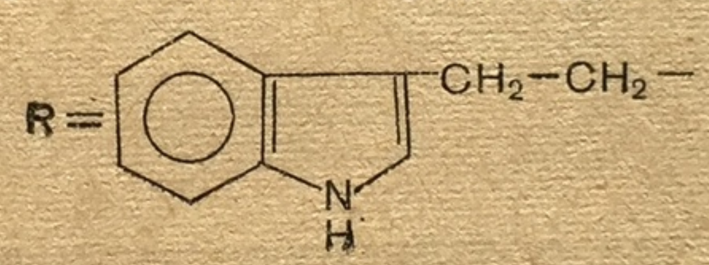


где Y=H, SO_3H, PO_3H_2, R=Alk, (циклоалкил)-алкил, ω-арилалкил и арилоксиалкил и ω-Het-алкил и т. д., а также соответствующих дисульфидов (см. с. 31). Среди солей Бунте



наиболее активным оказалось незамещенное соединение (R=H, 100% выживаемости при 50 *мг/кг* внутрибрюшинно; 55% при 25 *мг/кг* per os). (Здесь и далее опыты проводили на мышах, которым вводили препарат за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} при поглощенной дозе 975 *рад*.) Затем идут циклогексилэтильное производное ($R=C_6H_{11}—CH_2CH_2—$, 100% выживаемости при 10 *мг/кг* внутрибрюшинно; выживаемость 93% при 50 *мг/кг* per os) и ряд других ω-арилалкил и ω-арилоксиалкилзамещенных ($R=C_6H_5O—CH_2CH_2CH_2$ — 100% внутрибрюшинно) и

3-индолилэтилпроизводное (

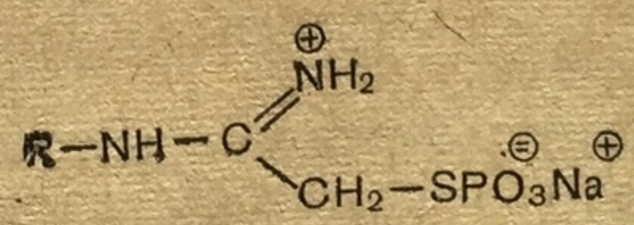


выживаемость 93% при 28 *мг/кг* внутрибрюшинно).

Соединения с алифатическими заместителями проявили умеренную РЗА, очень активной оказалась только соль Бунте с β-оксиэтильным радикалом ($R=HO—CH_2CH_2—$, при 300 *мг/кг* внутрибрюшинно, 93% выживаемости).

Аналогичные и даже более интересные результаты получены среди производных тиофосфорной кислоты.

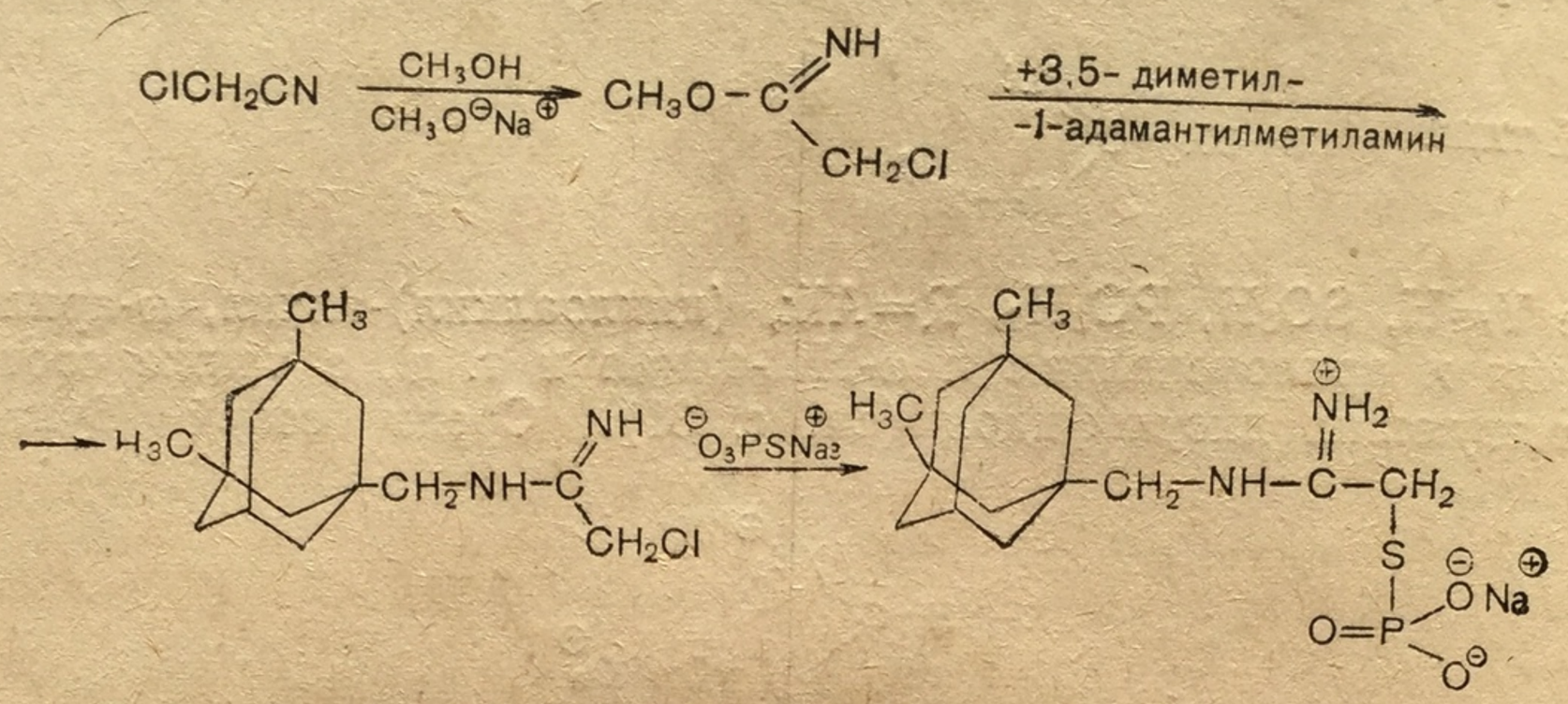
Первый представитель ряда



оказался высокоактивным (R=H, выживаемость 93% при введении 37 *мг/кг* внутрибрюшинно; 93% выживаемости при 120 *мг/кг* per os).

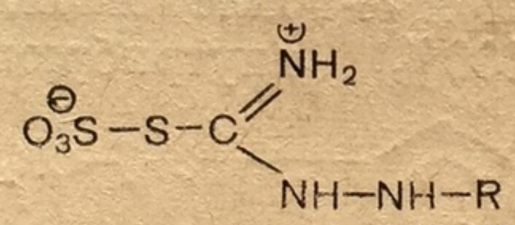
Наиболее интересным оказалось 3,5-диметил-1-адамантилметильное производное, синтез которого был осуществлен по

схеме:



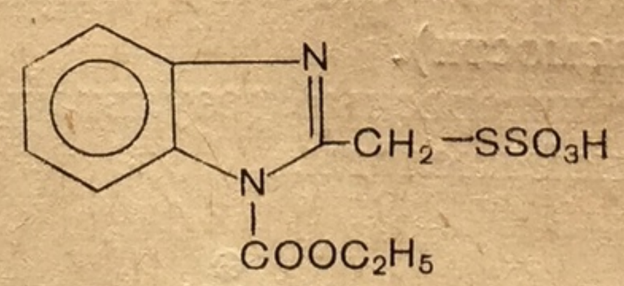
Это вещество обеспечивает выживаемость 93% мышей при введении очень маленькой дозы — 8 *мг/кг* внутрибрюшинно. От других аминотиолов оно выгодно отличается большой терапевтической широтой ($ЛД_{50}$=125 *мг/кг*). Соединение высокоактивно при введении per os, дает выживаемость 100% при 100 *мг/кг*. К сожалению, пока нет данных о его РЗА на крупных лабораторных животных (собаках, обезьянах).

Были синтезированы также соли Бунте — производные амидразония



Эти вещества, в отличие от амидиновых производных, проявили слабую РЗА ($R=n\text{-}O_2N—C_6H_4$ — выживаемость мышей 20%, $R=o\text{-}CH_3O—C_6H_4$ — и $R=C_2H_5OOCCH_2$ — 13%) [193].

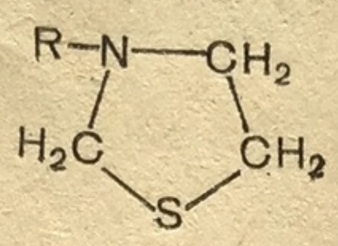
Сугубо формально к амидинам можно отнести и бензимидазольное производное, синтезированное Тулецким и Рафинским:

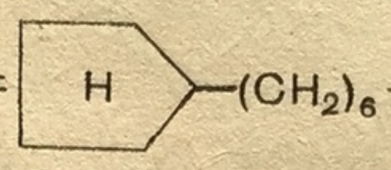


Это вещество оказалось активным протектором [273]. Однако, учитывая высокую РЗА, проявленную самим бензимидазолом (см. с. 205), следует изучить характер его действия.

III группа. Тиазолидины, тиазолины, тиазолы

Ранние исследования в этой группе соединений обобщены Томсоном [97]. В последнее время к изучению РЗА тиазоли-

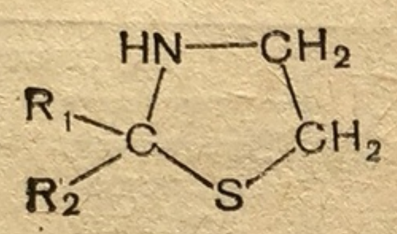
динов вновь обратились Уэстланд и сотр. Был изучен ряд соединений общей формулы 

Среди них лучшие результаты показало соединение с $R=$ 

(100% выживаемости мышей при 25 *мг/кг* внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60}, поглощенная доза 781 *рад*) [289].

Весьма активным оказался тиазолидин с *п*-анизилбутильным радикалом ($R=n\text{-}CH_3O—C_6H_4—(CH_2)_4$—выживаемость мышей 85% при 80 *мг/кг* внутрибрюшинно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} при 950 *рад*) [284].

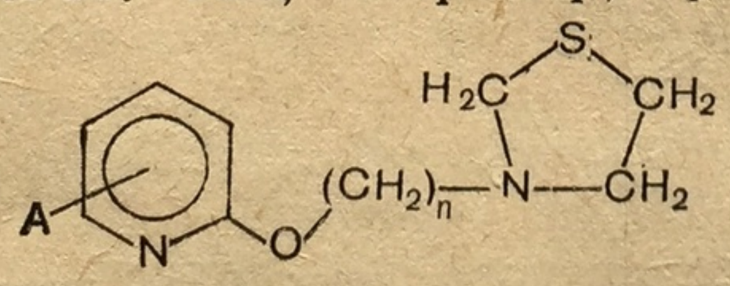
Осуществлен синтез и изучена РЗА различных тиазолидинов строения

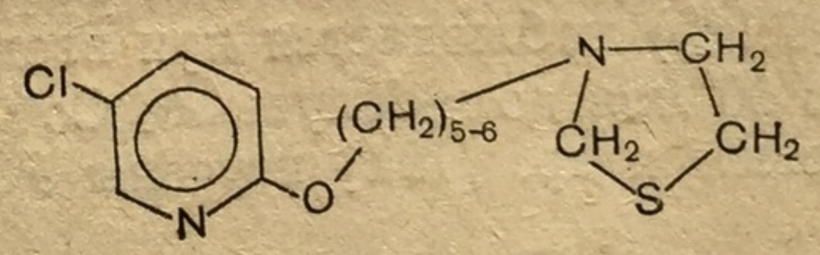


при $R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$,
$R_1=C_6H_5$, $R_2=H$
$R_1=R_2=H_2C—CH_2$
$H_2C—CH_2$

Выживаемость мышей составляла 80% (препарат вводили при 850 *р* внутрибрюшинно) [165].

Имеются также указания о высокой РЗА тиазолидинов при $R_1=R_2=CH_3$ и $R_1=H$, $R_2=(CH_3)_2N—C_6H_4$—, а также тиазолидинов — производных меркаптоэтиламина и эфиров β-кетокислот [167].

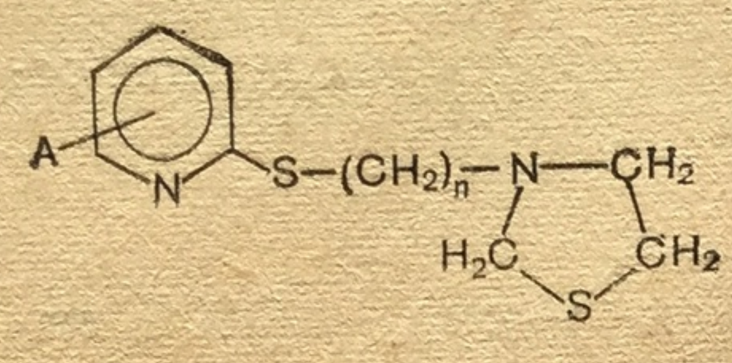
В последнее время сильно возрос интерес к 3-замещенным тиазолидинам, так как было показано, что в этом ряду могут быть найдены эффективные радиопротекторы, пригодные для введения per os. Так, например, среди тиазолидинов общей формулы 

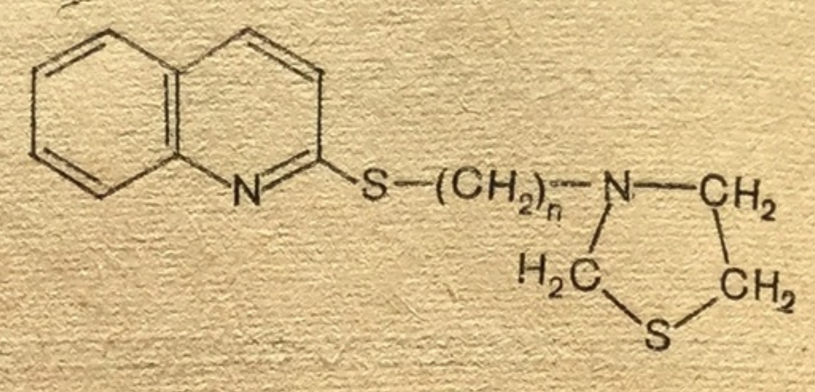
получены следующие препараты: 

(выживаемость 93% при введении внутрибрюшинно, 73% при per os).

Активность хинолиновых соединений была меньше [287]. Очень активными при введении внутрь оказались их тиоана-

логи (препарат вводили мышам за 15—20 *мин* до γ-облучения Co^{60}, поглощенная доза 950 *рад*) [286] (табл. 3).

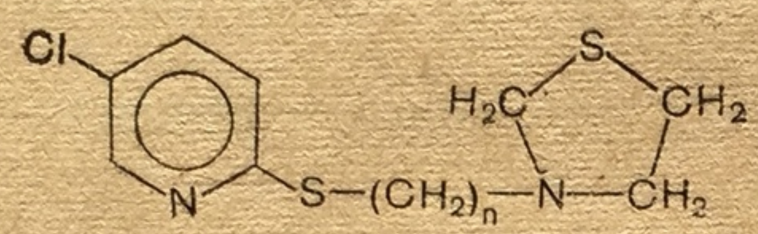




Очень хорошими протекторами оказались и 3-(ω-алкилтиоалкил) тиазолидины (табл. 4).

Таблица 3

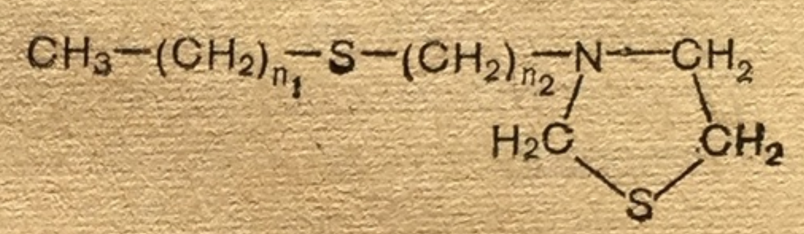
Радиозащитная активность 5-хлорпиридил-2-меркапто-алкилтиазолидинов



n	Выживаемость, %	
	Внутрибрюшинное введение	Введение per os
6	100	80
7	20	87,6
8	8	80

Таблица 4

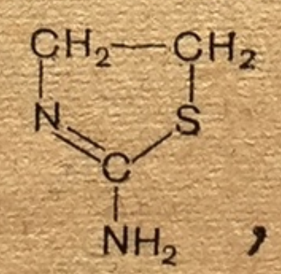
Радиозащитная активность алкилтиоалкилтиазолидинов



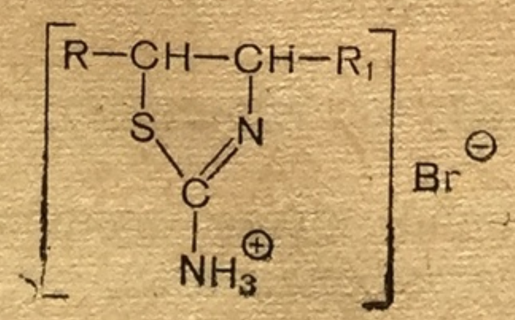
n_1	n_2	Выживаемость, %	
		Внутрибрюшинное введение	Введение per os
4	5	67	92
5	2	33	67
5	3	67	60
5	5	73	87

Любопытно, что в некоторых случаях РЗА при введении per os была выше, чем при внутрибрюшинном введении.

РЗА тиазолинов и тиазолов изучена значительно меньше. Среди них отмечена довольно высокая РЗА 2-аминотиазолина



хотя это соединение и менее активно, чем АЭТ или МЭГ (см. с. 30, 48). Максимальный эффект (выживаемость мышей 53,3±±9,1%) наблюдается при введении препарата в дозе 250 *мг/кг* за 60 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 900 *р* [89]. Г. П. Богатыревым и др. [19а] изучены РЗА ряда 2-аминотиазолинов строения:



(Введено мышам внутрибрюшинно за 10 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 660 *р*.).

В результате этих исследований получены следующие результаты (табл. 5).

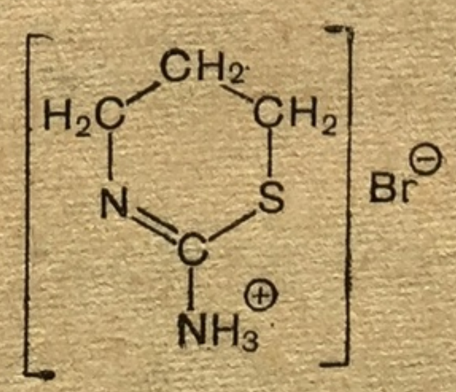
Радиозащитная активность аминотиазолинов

Таблица 5

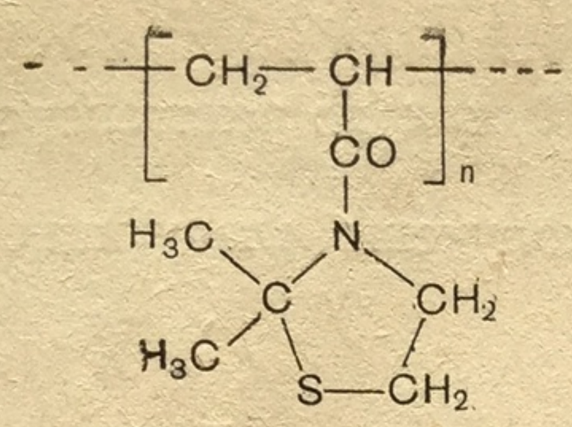
Соединение в виде гидробромида	R	R_1	Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %	ФУД
2-Аминотиазолин	H	H	75—150	65	1,30
2-Амино-5-метилтиазолин	CH_3	H	100—150	~65	1,31
2-Амино-5-бромметилтиазолин	CH_2Br	H	40	20	—
2-Амино-5-оксиметилтиазолин	CH_2OH	H	200—400	66,7—44	1,25
S-(2-аминотиазолинил-5-метил)-изотиомочевина	$Br^{\ominus}\left[\oplus\left\{\begin{matrix}H_2N\\ H_2N\end{matrix}\right\}C-S-CH_2\right]$	H	30	28	1,09
2-Амино-4-карбокситиазолин	H	COOH	250	33,3	—
АЭТ (контроль)	—	—	310	81,5	1,55
Физиологический раствор	—	—	—	3,3	—

Таким образом, четко доказано, что среди производных 2-аминотиазолина могут быть найдены высокоактивные радиопротекторы.

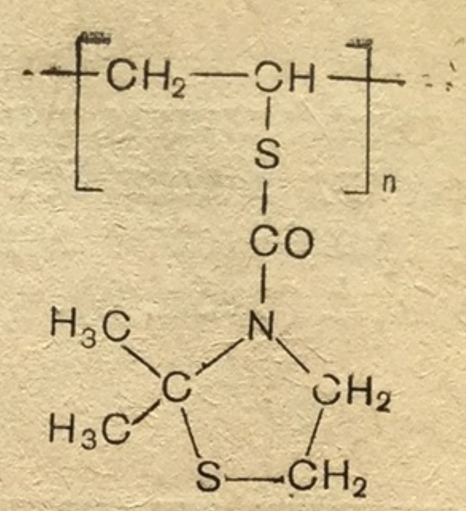
Изомерный 2-амино-4-метилтиазолин ($R=H$, $R_1=CH_3$) обладал слабой РЗА, умеренную активность показал 2-амино-Δ^2-дигидро-1,3-тиазин [58а]:



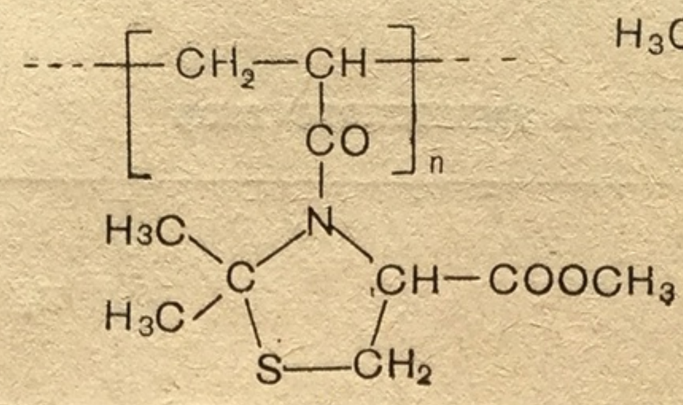
Овербергером и сотр. синтезированы полимеры трех типов (I—III), содержащие в боковой цепи остатки 2,2-диметилтиазолидина:



I



II



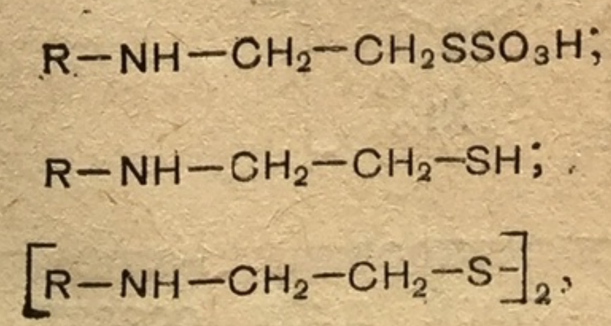
III

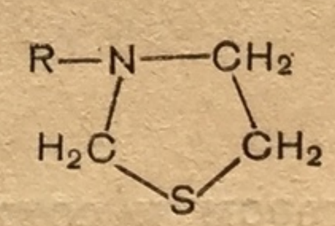
Эти полимеры не растворялись в воде, поэтому были получены их сополимеры с N-винилпирролидоном. Некоторые из них обладали РЗА, но конкретных данных в статье не приводится [250].

Общие выводы по группам I—III

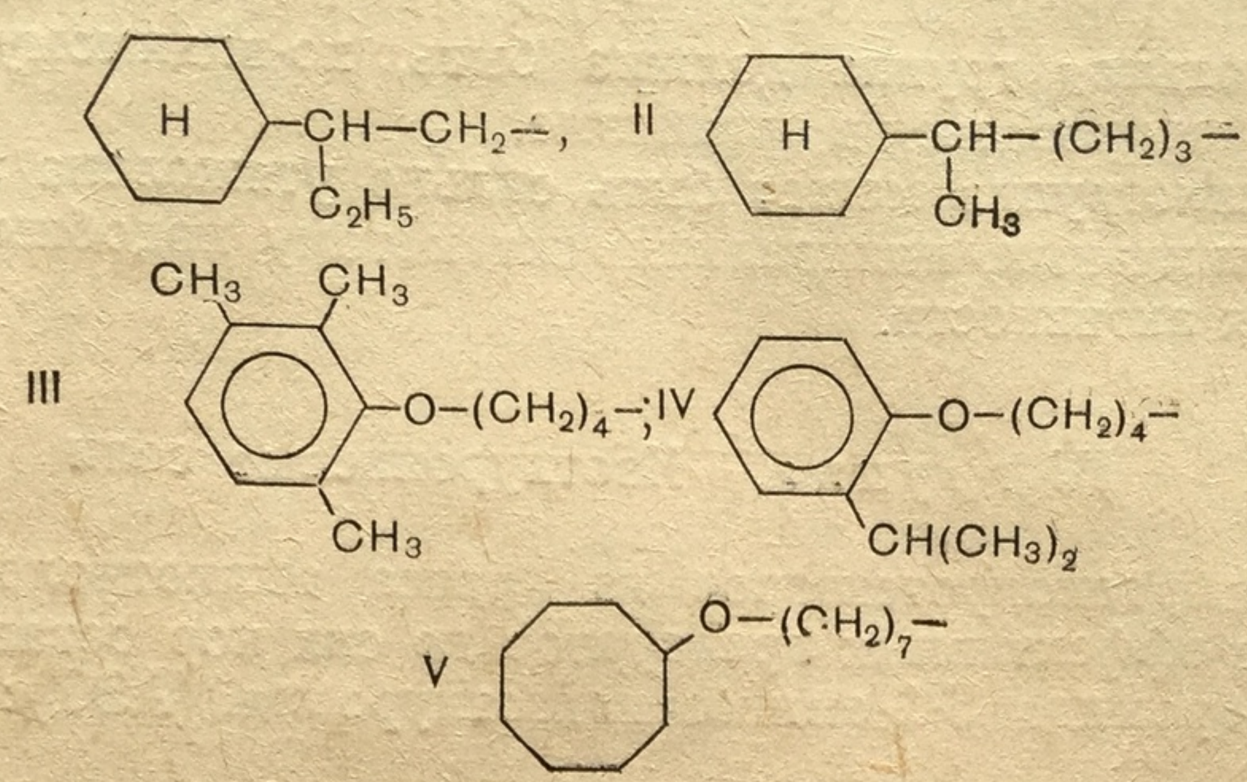
Несмотря на обилие экспериментального материала, сделать определенные выводы о связи химического строения с РЗА в ряду аминотиолов и их ближайших производных (дисульфиды, производные тиосерной и тиофосфорной кислот, тиазолидины) довольно трудно. Объясняется это, в первую очередь, очень малым числом работ, где давалась бы сравнительная их характеристика. Л. И. Танк, П. Г. Жеребченко и сотр. изучили на мышах и крысах РЗА и токсичность ряда аминотиолов и их дисульфидов цистеамин—цистамин, их N-монометил (соответственно N, N′)-дизамещенных и N, N-диметил (и соответственно N, N, N′, N′-тетраметил) замещенных и т. д. Установлено, что токсичность и РЗА тиолдисульфидных пар зависит от вида животного. В случае мышей каких-либо закономерностей выявить не удается; в опытах на крысах дисульфиды обладали большей токсичностью и несколько большей РЗА, чем аминотиолы [87].

Уэстланд и сотр. [289] сравнили РЗА четырех групп препаратов: солей Бунте, соответствующих аминотиолов, дисульфидов и тиазолидинов:





В качестве заместителей R выбраны следующие:



и в стандартных условиях изучена их радиозащитная активность. В качестве критерия выбран индекс защиты = фактор защиты $\times \frac{ЛД_{50}}{\text{минимальная эффективная доза}}$ (Фактор защиты составляет 1,3 для 30% выживаемости; 1,4 для 40%).

Авторы пришли к следующим выводам: 1) обычно соли Бунте показывают наилучшие результаты, тиазолидины — наихудшие, тиолы и дисульфиды — средние; 2) относительные результаты сильно зависят от заместителя при азоте. Так, R = I наиболее благоприятен для РЗА солей Бунте, R = V — тиолов, R = III — тиазолидинов; для дисульфидов значение R сказывается меньше, однако худшие результаты получаются при R = I.

В дальнейшем на примере амидинов эти исследователи [290] сравнили РЗА тиолов, производных тиосерной и тиофосфорной кислот и дисульфидов. При этом были сопоставлены два метода введения — внутрибрюшинный и per os. Сделан вывод, что тиолы и дисульфиды более активны при введении внутрь, чем парентерально. Для производных тиосерной и тиофосфорной кислот — положение обратное.

В другой работе Уэстланда и сотр. на примере производных 2-оксипиридина изучили РЗА аналогично построенных солей Бунте, тиолов, дисульфидов и тиазолидинов. Соли Бунте были высокоактивны, но только при внутрибрюшинном введении, тиазолидины — умеренно активны при таком способе, но высокоактивны при введении per os; тиолы и дисульфиды показали умеренную РЗА [287].

Проведение подобных сравнительных исследований крайне желательно. Все же мы постараемся теперь сформулировать некоторые положения о связи РЗА с химическим строением в рассматриваемом ряду.

1. Для проявления высокой РЗА сульфгидрильная группа (свободная или потенциальная) должна быть отделена от ос-

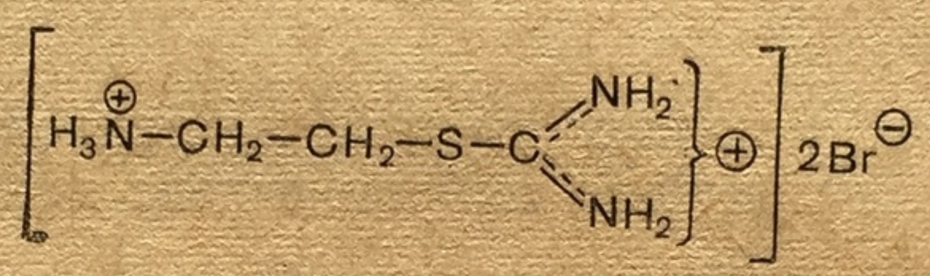
новного центра молекулы (амино-, гуанидиногруппы, амидинная группировка) цепочкой из двух или трех атомов углерода.

2. Тиольная группа должна быть, по-видимому, свободной или регенерироваться в организме.

3. Аминогруппа может быть сильно утяжелена за счет введения алкильных, циклоалкильных и тому подобных групп без снижения активности.

IV группа. Изотиурониевые соли

Среди радиопротекторов из класса аминотиолов одним из наиболее эффективных препаратов до сих пор оставался гидробромид бромида S-2-аминоэтилизотиурония (АЭТ):



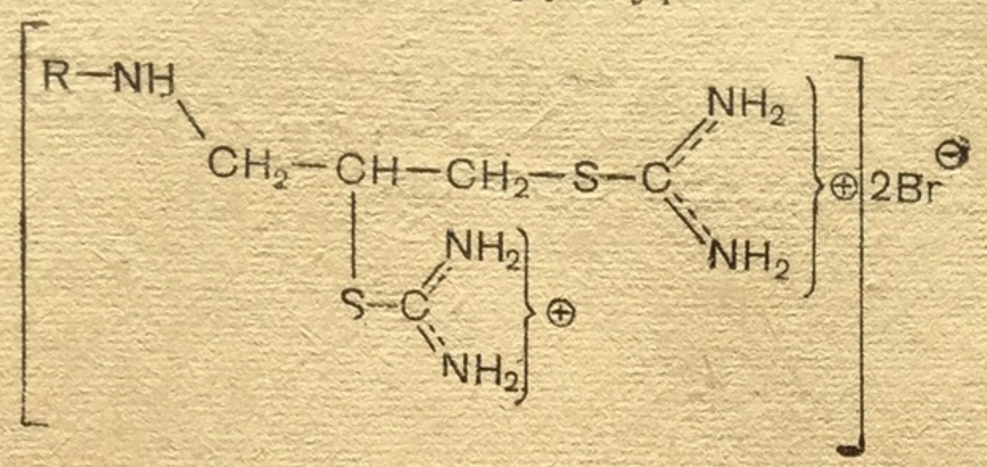
Основными достоинствами его являются: 1) высокая РЗА как для мелких, так и для крупных лабораторных животных; 2) эффективность при так называемых сверхлетальных дозах облучения; 3) эффективность при введении внутрь; 4) простота химического синтеза. Недостаток его заключается в высокой токсичности, особенно для человека и собак.

Ранние работы по АЭТ и его аналогам обобщены в руководствах Бака [12], Томсона [97], Мельхинга и Штреффера [238], более поздние исчерпывающе рассмотрены В. М. Федосеевым [99]. Ниже даны лишь самые краткие сведения относительно зависимости строения и действия в этом ряду.

А. Углеродная цепь. Здесь отмечается общая закономерность, характерная для аминотиолов: высокая РЗА наблюдается только в тех случаях, когда между аминогруппой и тиольной частью находится цепочка из двух или трех атомов углерода. 3-Аминопропильный аналог (АПТ) несколько более активен, но и более токсичен, чем АЭТ, соответствующее 4-аминобутильное соединение неактивно. Нельзя согласиться с мнением Томсона, что это обстоятельство «служит еще одним доказательством превращения АЭТ и АПТ в соответствующие меркаптогуанидины, которое протекает через образование циклического интермедиата». На самом деле потеря активности при переходе их от цепочек С—С и С—С—С к С—С—С—С характерна и для других аминотиолов и вообще для многих фармакологических активных веществ, в том числе и биогенных аминов. Разветвление углеродной цепочки снижает РЗА.

Введение дополнительной изотиурониевой группировки подробно изучено В. М. Федосеевым и В. С. Шашковым с сотр. [101, 106].

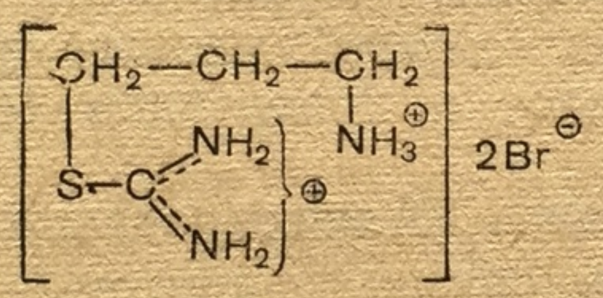
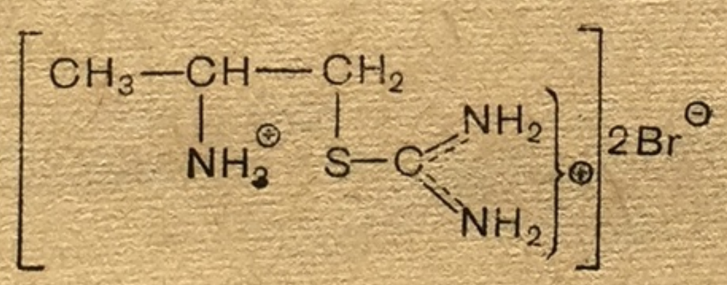
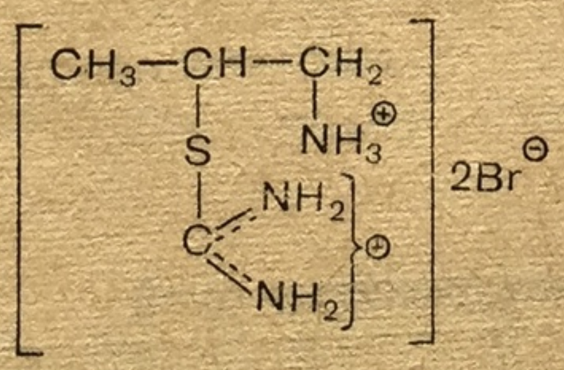
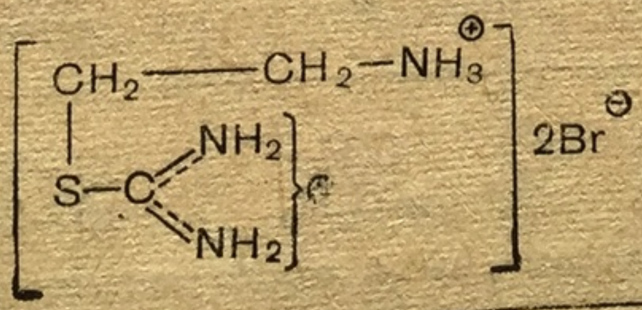
В случае соединений общей структуры



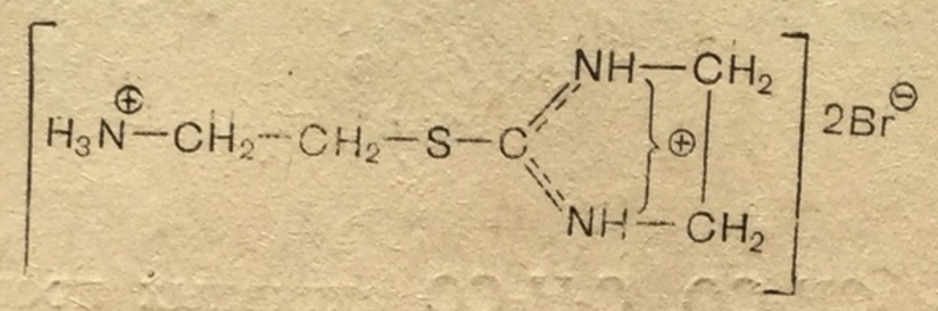
при $R = i\text{-}C_3H_7$, CH_3CO, C_6H_5CO активных препаратов не найдено. Авторы работы [58а] недавно тщательно изучили в сравнении с АЭТ РЗА изомерных солей S-(3-аминопропил)тиурония (АПТ). Опыты проводили на мышах, препараты вводили подкожно, γ-облучение Co^{60} в дозе 900 *р* (мощность дозы 309 *р/мин*). При этом получены следующие результаты (табл. 6).

Таблица 6

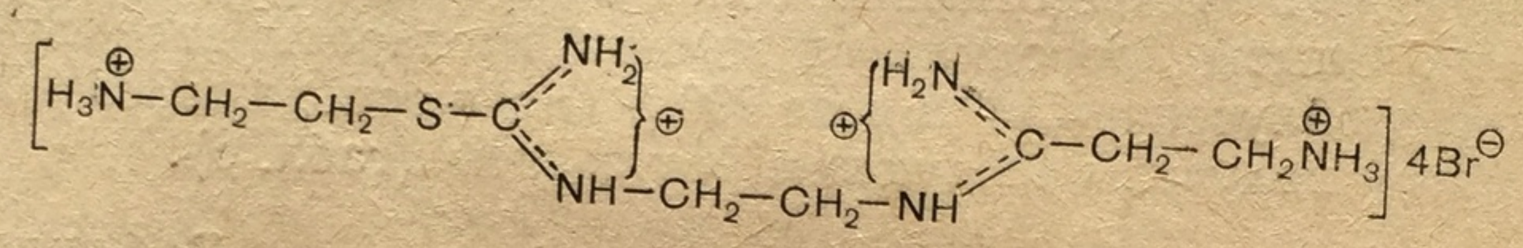
Радиозащитная активность аминоалкилизотиурониевых солей

Вещество	Формула	Доза, *мг/кг*	Время введения препарата до облучения, *мин*	Выживаемость, %
3-АПТ		350	15 30 90	16,8±7,8 41,0±10,9 29,6±6,2
2-АПТ		350	15 30 90	52,2±10,4 32,0±9,5 42,1±11,7
1-АПТ		350	15 30 90	38,0±10,7 50,0±11,5 25,0±8,7
АЭТ		500	15 30 90	53,3±7,4 52,1±6,7 56,9±8,0

Б. Замещение в остатке тиомочевины. Хорошо известно, что алкилирование амидных групп остатка тиомочевины в АЭТ или АПТ снижает их РЗА [97]. А. М. Русанов и сотр. изучили циклические аналоги АЭТ строения



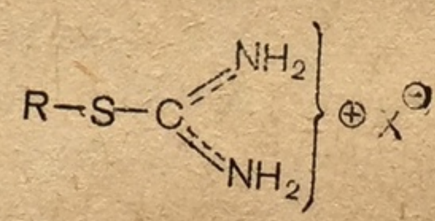
и открытый аналог



Из них первое соединение обеспечило выживаемость 15—24% мышей (при введении внутрибрюшинно за 15 *мин* до облучения в дозе 700 *р*), второе было неактивно. Странно, что в этих же условиях сам АЭТ обеспечил только 40%-ную выживаемость мышей [69].

В противоположность алкилированию, ацилирование азота изотиурониевой группировки ведет к активным соединениям (видимо, вследствие легкого гидролитического расщепления), особенно в случае аминокислот и дипептидов (снижение токсичности!) [277].

В. Значение β-аминогруппы. Алкилирование аминогруппы понижает или полностью снимает защитный эффект АЭТ. Оказалось, однако, что при полном ее удалении (переход к алкилизотиурониевым солям)



защитный эффект все же сохраняется [97].

П. Г. Жеребченко, Ф. Ю. Рачинский и сотр. провели сравнительное изучение нескольких S-алкилизотиурониевых солей и получили следующие результаты (табл. 7).

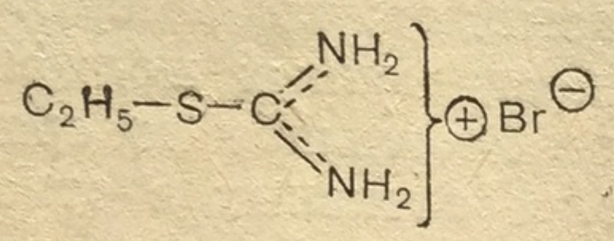
Таблица 7

Радиозащитная активность S-алкилизотиурониевых солей

R	Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %	R	Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %
CH_3	103—256	40	C_3H_7	59—177	37,6
C_2H_5	50—150	49	*н*-C_4H_9	16—24	0

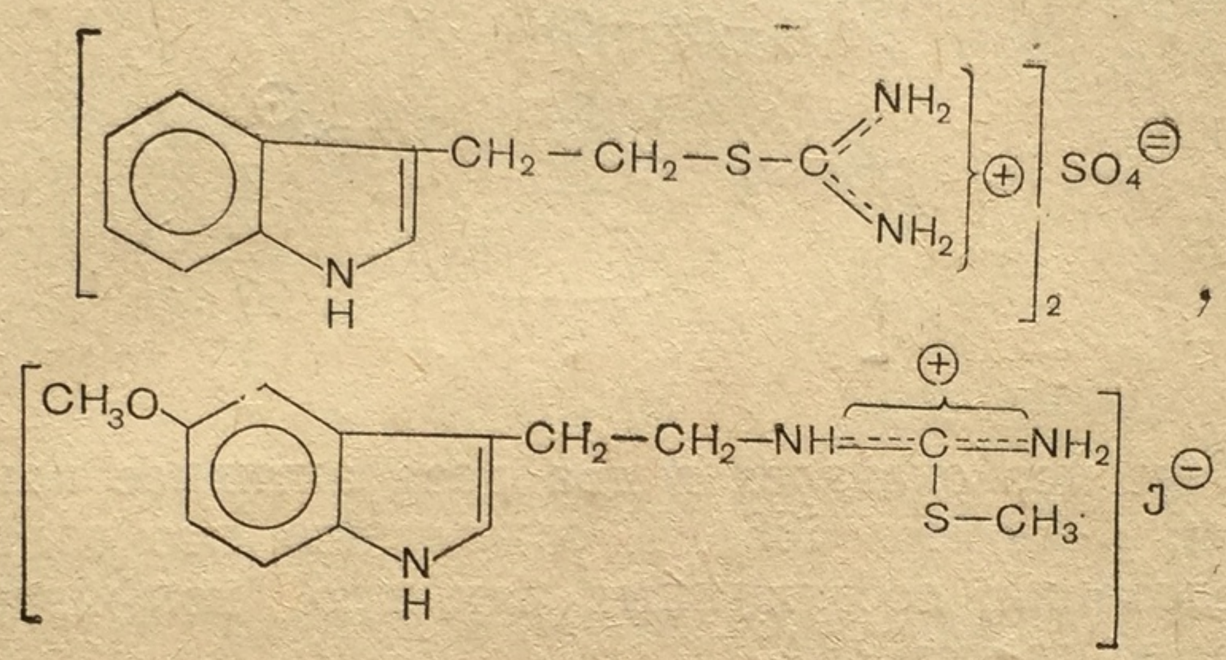
Примечание: Мыши, внутрибрюшинно, за 15 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 700 *р*.

На основании фармакологического анализа (отсутствие защитного эффекта при введении папаверина, взаимодействие с цистафосом и мексамином) авторы пришли к мысли, что пре-

парат «этирон»  имеет механизм РЗА,

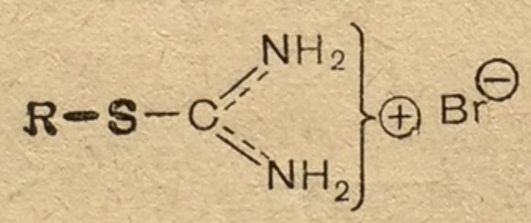
отличный от механизма других аминотиолов и АЭТ [31].

Были получены соли изотиурония, содержащие индольный цикл типа

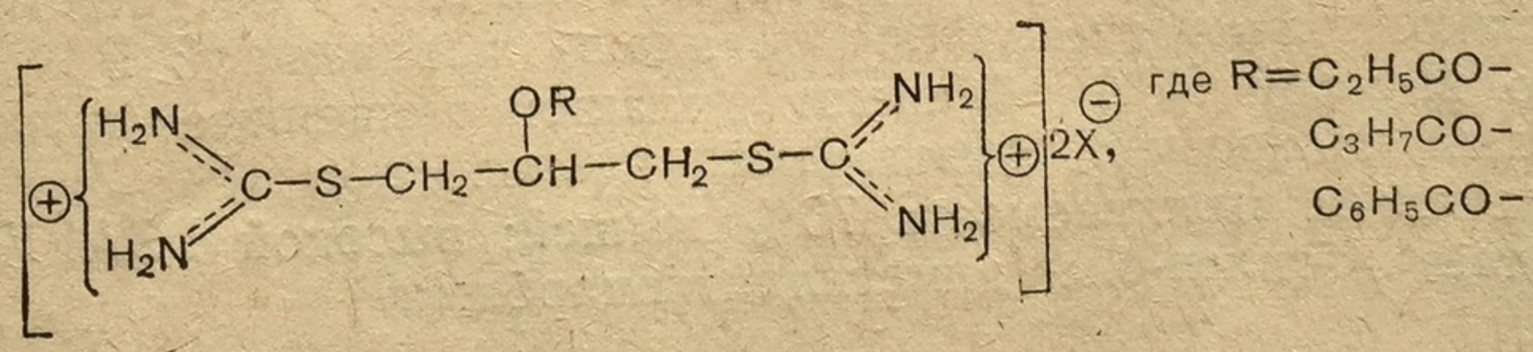


Эти соединения не обладали РЗА [23].

В. С. Шашковым и сотр. изучена РЗА изотиурониевых со-

лей строения  , где R представляет

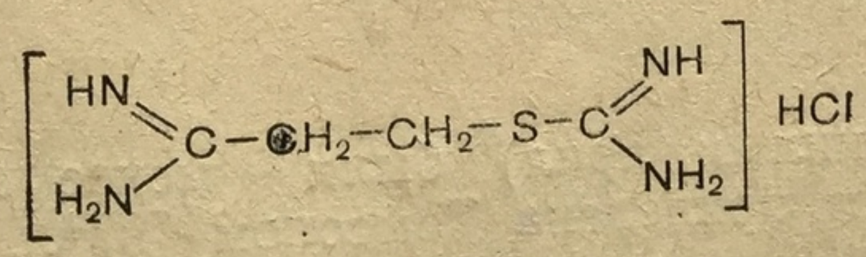
собой ацилоксиалкилы, карбоксивинил-, карбоксигетерилалкилы и т. д. Все соединения были значительно менее активны, чем АЭТ. Из них выделяется вещество с $R=C_6H_5COO(CH_2)_3$ — с активностью приблизительно 50% РЗА АЭТ. Соединения типа



где $R=C_2H_5CO-$, C_3H_7CO-, C_6H_5CO-

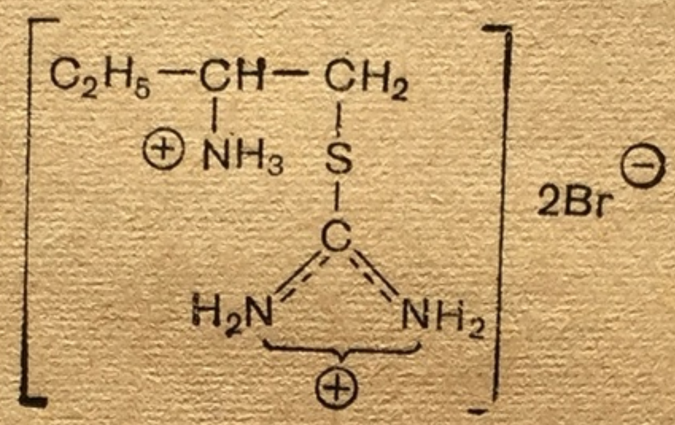
были лишены РЗА [106].

S-β-амидиноэтилизотиуроний гидрохлорид оказался значи-

тельно  менее активным радио-

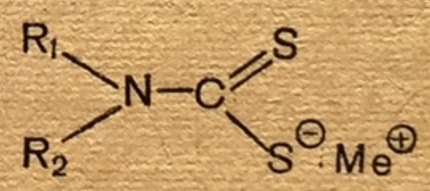
протектором, чем АЭТ: выживаемость мышей 27 и 90% при введении внутрибрюшинно 150 и 280 *мг/кг* соответственно за 15—30 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 750 *р* [24а].

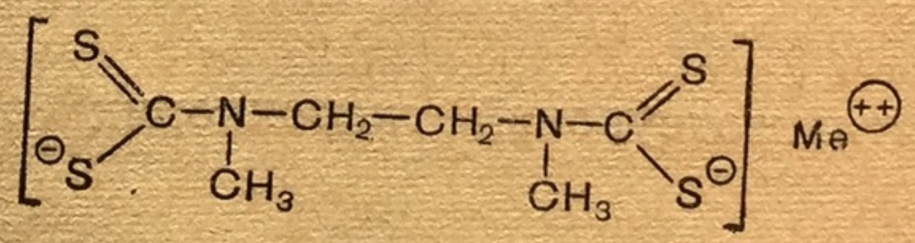
Все эти примеры показывают, что, несмотря на значительное число исследований, посвященных модификации молекулы АЭТ (все же сравнительно небольшое по сравнению с аминотиолами!), соединений, более активных в отношении РЗА, чем АЭТ, не найдено. Следует упомянуть также, что были получены оптические антиподы бромида 2-аминобутилизотиурония (из оптически активных 2-аминомасляных кислот).



Из них *D*-изомер оказался в два раза активнее как радиопротектор, чем *L*-изомер [156]. К сожалению, это одно из немногих исследований, посвященных влиянию конфигурации при хиральном центре на РЗА.

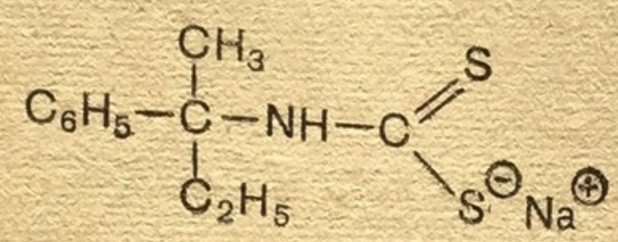
V группа. Дитиокарбаматы

Эти соединения общей формулы  представляют большой интерес вследствие легкости получения (взаимодействие аминов с сероуглеродом), а также потому, что они заняли прочное место в ряду пестицидов. Уже давно было показано, что многие из них обладают выраженной РЗА, особенно высокой РЗА обладают диалкилзамещенные дитиокарбаматы. Например, диэтильное производное $R_1=R_2=C_2H_5$ обеспечивает выживаемость 70% мышей; высокой РЗА (90%) обладает и этилен-бис-(диметилдитиокарбамат)

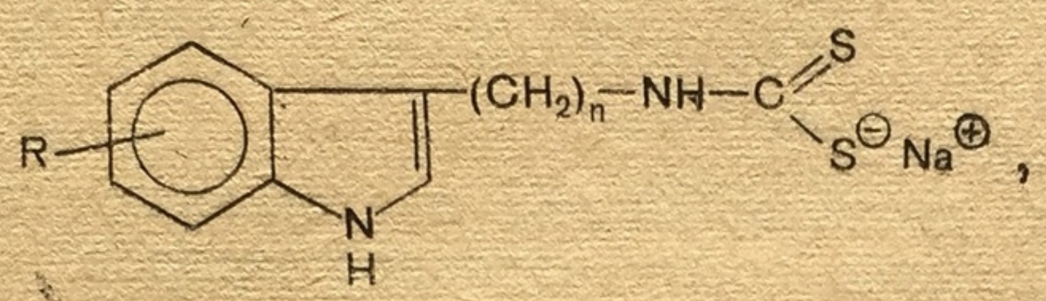


Монозамещенные (алкил и арил) были менее активны. Сводка этих ранних работ приведена Томсоном [97].

В последние годы большое внимание уделено арилалкильным и особенно гетероциклическим дитиокарбаматам. Так, высокоактивным оказался дитиокарбамат строения [124]



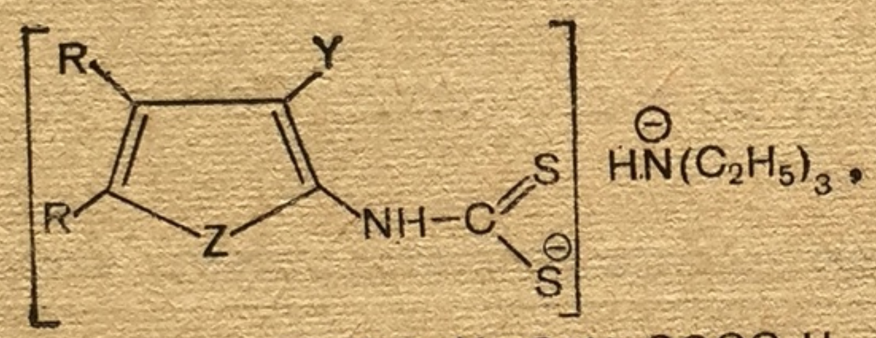
Был синтезирован ряд 3-индолилалкильных дитиокарбаматов строения



где $n=2,3,4$; $R=5\text{-}CH_3O$ и $4,5,6\text{-}(CH_3O)_3$.

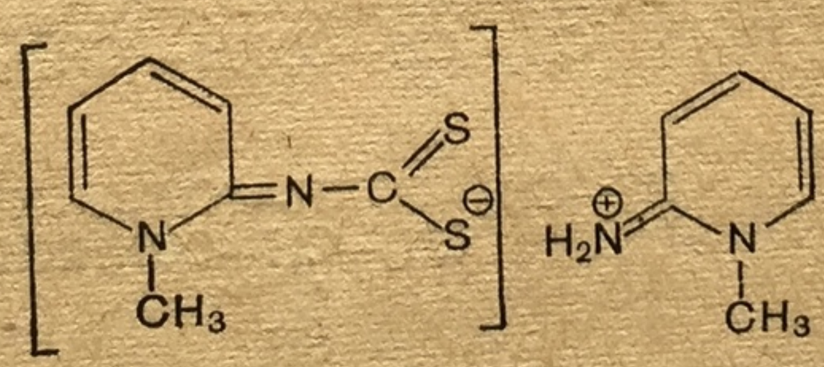
Они не обладали РЗА [74].

Изучение РЗА дитиокарбаматов ряда фурана и тиофена общей формулы

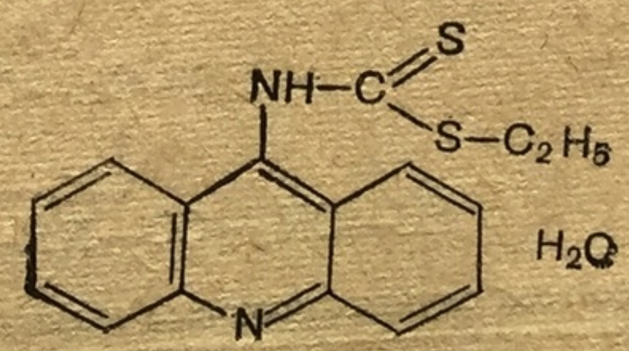


где $Z=O,S$; $Y=CN$; $COOC_2H_5$, $R=CH_3(CH_2)_4$ и C_6H_5

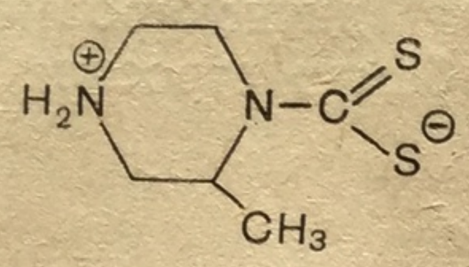
показало, что они неактивны [191]. Слабую РЗА показало и следующее соединение [185]:



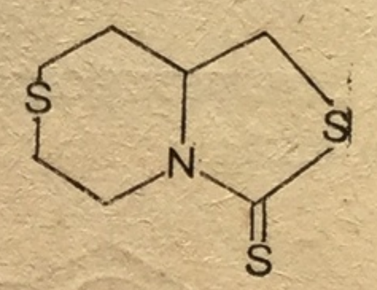
Средней РЗА обладал дитиокарбамат 9-аминоакридина [189]



Весьма интересные результаты были получены в ряду пиперазина:



2-Метилпиперазиндитиоформиат обладает РЗА, близкой к активности цистеамина [252, 280].

Циклические дитиокарбаматы строения  показали высокую РЗА [258, 274].

Таким образом, дитиокарбаматы представляют определенный интерес для поисков новых радиопротекторов.

VI группа. Производные меркаптоалкановых кислот

Хотя сами меркаптоалкановые кислоты неактивны как радиопротекторы, некоторые их производные (амиды, гидразиды, но не гидроксамовые кислоты) показали определенную РЗА. Испытания проводили на мышах, препараты вводили внутрибрюшинно за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 1000 *р*

Таблица 8

Химическая структура и защитное действие меркаптоалкановых кислот

Номер	Соединение
1	$HS—CH_2—CONH_2$
2	$HS—CH_2—CONH—(CH_2)_2—NH_2$
3	$HS—CH_2—CONH—(CH_2)_3—NH_2$
4	$CH_3—CH(SH)—CONH—(CH_2)_3—NH_2$
5	$HS—CH_2—CONH—(CH_2)_2—NHCO—CH_2—SH$
6	$CH_3—CH(SH)—CONHNH_2$
7	$HS—CH_2—CH_2—CONHNH_2$
8	$HS—CH_2—CH(NH_2)—CONHNH_2$
9	$HS—CH(CH_2—CONHNH_2)—CONHNH_2$
10	$HS—CH_2—CO—NH—NH—CO—CH_2—SH$

Примечание. Во всех случаях получена оценка «хорошо» для бактерий.

(100 *р/мин*) и действие их сравнивали с действием цистеамина, который оценивался как «хороший» радиопротектор (табл. 8).

По мнению авторов, представляет интерес N-2-аминоэтилмеркаптоацетамид (№ 2) и N, N′-бис(меркаптоацетил)гидразин (№ 10) [125].

Сотрудники акад. И. Л. Кнунянца — Н. Д. Кулешова [42а] и Л. П. Паршина и др. [63] осуществили синтез ряда замещенных амидов тиоглицидной и β-меркаптопропионовой кислот типа

$$HS-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{R_2}{|}}{C}}-CONHR_3, \text{ где } \begin{array}{l} R_1 = H,\ C_6H_5 \\ R_2 = CH_3,\ C_6H_5 \\ R_3 = C_6H_4CH_2COOH,\ C_6H_4COOH,\ CH(COOH)- \\ \quad -CH_2CH_2SCH_3 \end{array}$$

но эти соединения, видимо, не представляют интереса как радиопротекторы.

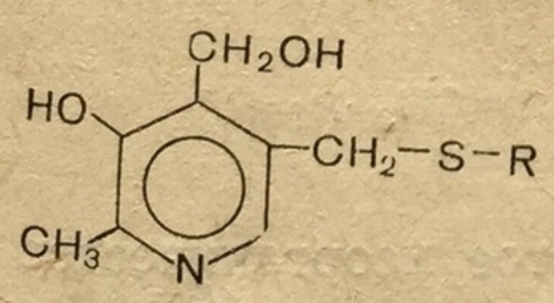
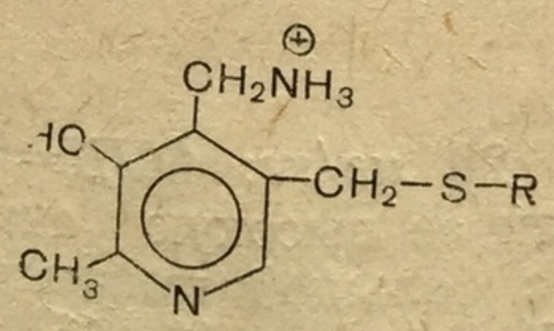
VII группа. Прочие серусодержащие соединения

Большинство меркаптанов, сульфидов и дисульфидов, лишенных основных групп, не обладают РЗА [97]. Однако в настоящее время среди них известны и активные радиопротекторы.

β-Меркаптоэтилсульфон $C_2H_5-SO_2-CH_2-CH_2-SH$ и β-меркаптоэтилсульфоновая кислота $HO_3S-CH_2-CH_2-SH$

Таблица 9

Радиозащитная активность тиоаналогов пиридоксина

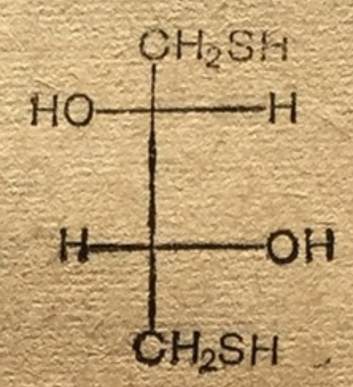
Общая формула	Заместитель при S	Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %
	R=H	200	~25
	$R=-SO_3^{\ominus}Na^{\oplus}$	600	~50
	$R=-PO_3H^{\ominus}Na^{\oplus}$	500	40
	$R=-C(=NH)NH_2$		0
	$R=PO_3H^{\ominus}$	250	40
		500	70
	$R=COCH_3$	100	50

обеспечивают выживаемость 40 и 30% мышей соответственно (максимально переносимые дозы при введении внутрибрюшинно за 15—20 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 750 *р* — 95 *р/мин*) [39].

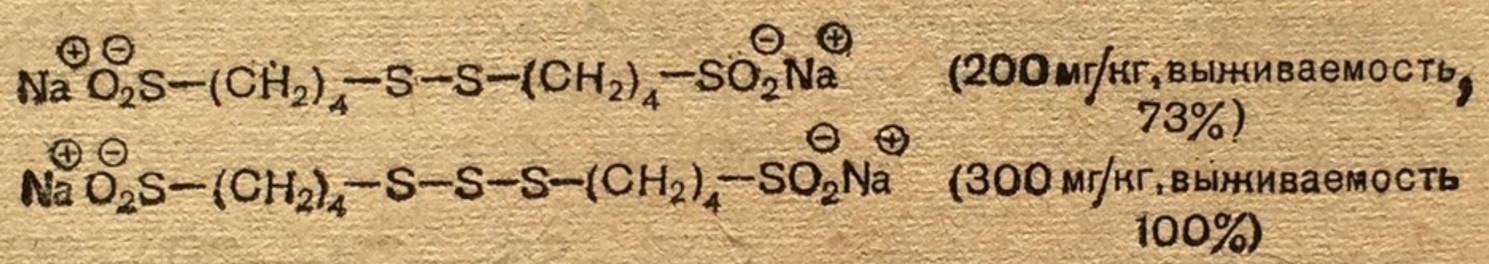
Недавно японскими исследователями изучена РЗА ряда меркаптоаналогов пиридоксина и пиридоксамина и получены следующие результаты (табл. 9).

Среди этих веществ выделяется фосфат тиоаналога пиридоксамина, обладающий высокой РЗА и низкой токсичностью ($ЛД_{50}$ > 1500 *мг/кг* при введении внутрибрюшинно) [203а].

Один из дитиотреитов (ДТТ)

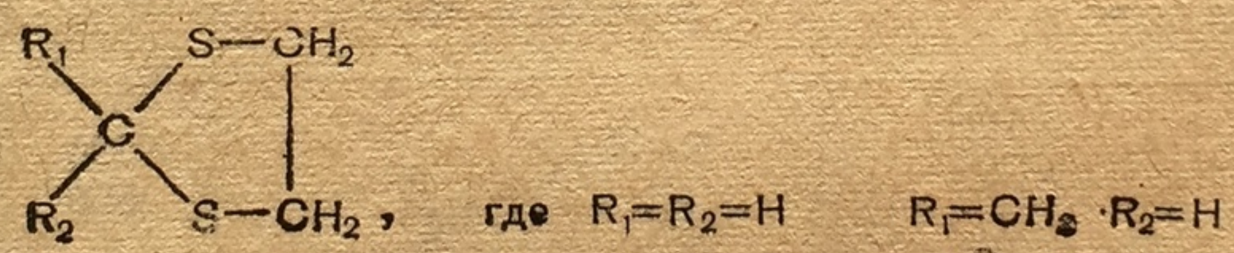


обеспечивает выживаемость 50% мышей [138, 139]. Очень высокой РЗА обладают ди- и трисульфиды следующего строения:

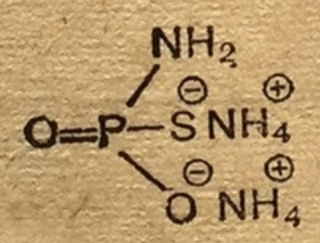


при введении мышам внутрибрюшинно за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} при 975 *рад* [174].

Отмечены низкая токсичность и высокая РЗА дитиоланов [166]:



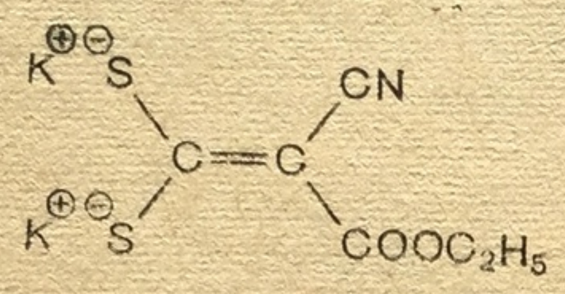
Высокой РЗА обладает и такое простое неорганическое соединение, как диаммонийная соль амида тиофосфорной кислоты:



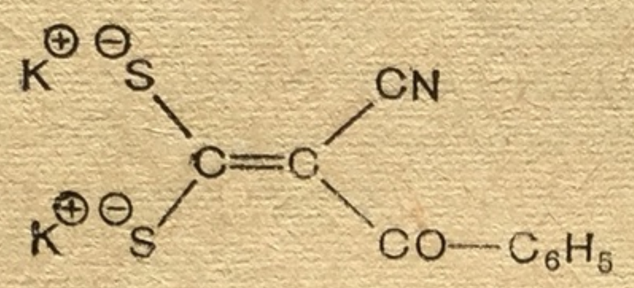
при введении мышам внутрибрюшинно 20 *мг/кг*; ФУД=2,30 [120]. В. Г. Яковлев и сотр. подтвердили ее высокую активность при кратковременном облучении с большой мощностью дозы. При введении внутрибрюшинно 10 *мг/кг* за 10—15 *мин* до γ-облучения Co^{60} отмечено 78,5% выживаемости мышей и

67% крыс, у собак РЗА проявляется лишь при введении в токсических дозах [95].

Некоторые дитиокислоты — продукты конденсации сероуглерода с нитрилами с активной метиленовой группой — являются радиопротекторами



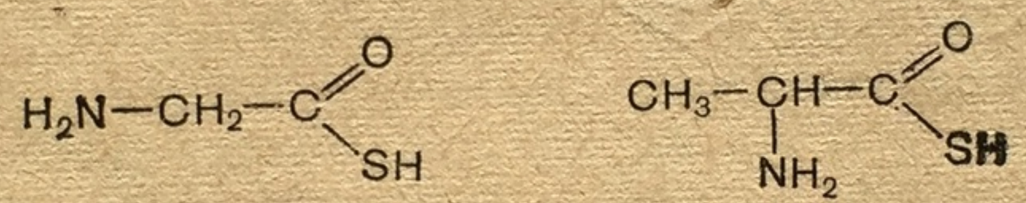
(выживаемость 50%)



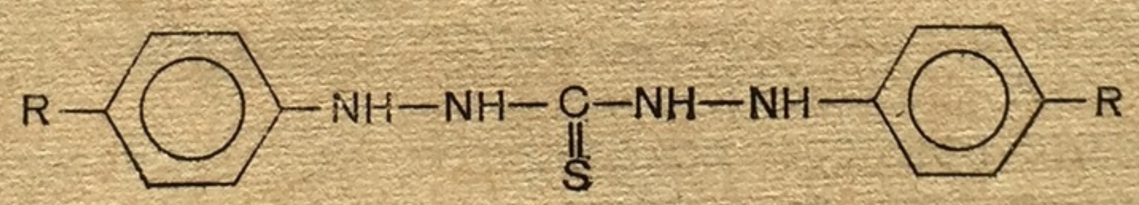
(выживаемость 17%)

Препараты вводили мышам при γ-облучении Co^{60} в дозе 600 *р* [183].

Определенная, но небольшая РЗА отмечена и у аминотиокислот [125]:



Хотя сама тиомочевина является слабым протектором, производные ее аналога 1,5-дифенилтиокарбогидразида обладают выраженной РЗА



$R = SO_3^{\ominus}\,Na^{\oplus}$ (выживаемость 64%)

$R = COO^{\ominus}\,Na^{\oplus}$ (65%)

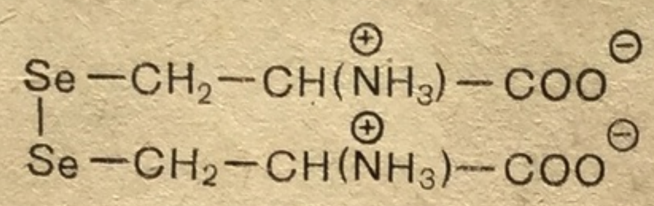
для мышей при введении за 1 *ч* до рентгеновского облучения в дозе 600 *р* [27].

Некоторые сульфониевые соли, например

$$\left[(CH_3)_2S^{\oplus}-CH_2-CH_2-SH\right]Cl^{\ominus}$$

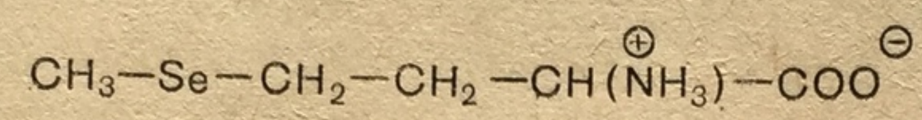
и его S-ацетильное производное, показали удовлетворительную РЗА (в опыте приблизительно 30% выживаемости мышей, в контроле — цистеамин — 66%) [40].

В последнее время появился интерес и к производным селена как возможным радиопротекторам. Так, оказались активными следующие соединения:



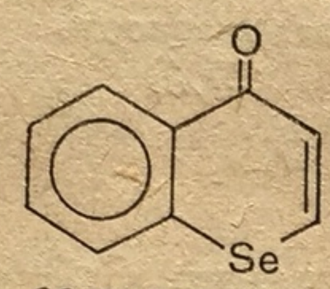
(выживаемость 50%)

селеноцистин



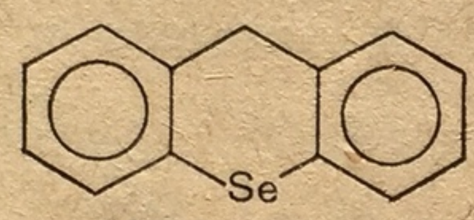
(25%)

селенометионин



(50%)

селенохромон



(75%)

селеноксантен

Препараты вводили крысам внутрибрюшинно за 5 *мин* до облучения в дозе 600—750 *р*; в контроле — цистеин — 50% выживаемости (при абсолютной гибели незащищенных животных) [136].

Наконец, упомянем, что Овербергером и сотр. синтезированы полимеры и сополимеры поливинилмеркаптанов в целях изучения их РЗА [249, 251].

Приведенные примеры показывают, что, во-первых, в таком, казалось бы, хорошо изученном ряду, как аминотиолы, могут быть найдены новые высокоэффективные радиопротекторы, и, во-вторых, существует необходимость расширения поиска последних среди иных производных серы, селена, а возможно, и теллура.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Токсичность. Токсичность аминотиолов является основным фактором, ограничивающим их практическое применение. Данные по общей токсичности, полученные в различных отечественных и зарубежных лабораториях, на что указывает и Бак [12], по абсолютным цифровым значениям обычно не согласуются между собой. Однако в пересчете на основание данные

по токсичности различаются в пределах нескольких десятков миллиграмм на килограмм, что делает их более или менее сопоставимыми.

Из приводимых ниже результатов следует, что эти расхождения могут быть связаны с отсутствием стандартных условий проведения опытов, чистотой препаратов, возрастом, полом и линией животных, использованных в экспериментах, их содержанием, сезоном и т. д.

Испытанию любого химического вещества на радиозащитную активность непременно предшествует определение токсических и переносимых доз. Обычно в таких случаях, особенно для вновь синтезированных препаратов, ограничиваются установлением максимально переносимой дозы. Отборочные эксперименты при облучении в абсолютно летальной дозе проводят с переносимой дозой вещества и более низкими дозами (на 25, 50 и 75%). Это оказывается достаточным для приблизительной оценки радиозащитной активности вещества или группы веществ.

Для определения токсичности потенциальных защитных веществ, как правило, используют метод, разработанный Диксоном и Мудом и получивший название «метод вверх и вниз» [155]. По этому методу $ЛД_{50}$ может быть установлена с погрешностью 5% на 10 животных [213]. Но, как считает Томсон [97], этот метод применим лишь тогда, когда выживаемость подопытных животных определяется в течение 1 *ч* после введения вещества. Однако он вполне применим для грубой оценки токсичности и переносимости больших серий препаратов.

Естественно, что для веществ с малой радиозащитной активностью или ее отсутствием установление более точных токсикологических характеристик, тем более фармакологических свойств, не проводится. А между тем возможно, что среди них имелись вещества, имеющие потенциальное практическое значение для биологии и медицины (гипо- и гипертензивные средства, противоопухолевые препараты и т. д.). Поэтому целесообразно проводить подробное фармакологическое изучение каждого вновь синтезированного вещества. Следует выразить лишь сожаление, что фармакологии радиопротекторов уделено столь малое внимание.

Для веществ, эффективность которых достаточно высока и которые представляют теоретический и практический интерес, токсичность устанавливается более точно. В литературе описаны методы, которые позволяют достаточно точно установить значение $ЛД_{50}$ химических веществ. Однако наиболее приемлем для этих целей метод пробит-анализа Литчфильда и Уилкоксона, позволяющий определить наклон кривой гибели от $ЛД_{50}$ до $ЛД_{100}$ с применением номограмм Рота. Этот метод, наряду с другими, подробно описан в монографии [17].

Ниже приводятся сведения об общем действии и показателях токсичности радиопротекторов, относящихся к различным классам химических веществ, у различных животных, при различных путях введения в организм.

Токсичность. Аминотиолы, дисульфиды и их производные (за исключением солей Бунте, производных тиофосфорной кислоты и тиазолидинов)

Цистеин и восстановленный глутатион были первыми препаратами, оказавшими выраженный противолучевой эффект при рентгеновском облучении. Бак [12] указывает на то, что $ЛД_{50}$ цистеина для мышей при внутрибрюшинном введении 7 *г/кг*, а защитная доза 0,5—1 *г/кг*.

Собаки переносят без серьезных токсических проявлений дозы *L*-цистеина 500 и 820 *мг/кг* при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответственно с небольшим защитным эффектом [111].

Цистеамин (β-*меркаптоэтиламин, МЭА*). Различные соли цистеамина различаются по токсичности (табл. 10).

Таблица 10

Токсичность солей цистеамина (МЭА) для мышей при внутрибрюшинном введении [55]

Соединение	Максимальная переносимая доза, *мг/кг*	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	Абсолютная летальная доза, *мг/кг*
МЭА-гидрохлорид	180	244,2	320
МЭА-салицилат	200	228	250
МЭА-никотинат	340	412,5	450
МЭА-аскорбинат	320	414	450

Сходные результаты получены В. Е. Белаем, П. В. Васильевым и П. П. Саксоновым [16]: $ЛД_{50}$ для гидрохлорида — 265, гидробромида — 340, никотината — 368, аскорбината — 374, салицилата — 169 *мг/кг* при внутрибрюшинном введении.

Все соли МЭА при внутривенном или внутрибрюшинном введении в токсической дозе вызывают возбуждение животных, учащение дыхания, клонические судороги. Через 10—20 *мин* возникает адинамия, затрудненное дыхание, у собак и кошек — обильное слюнотечение, частая рвота. Смерть наступает от остановки дыхания.

В работе Коха и Шварца [223] для МЭА-основания даются следующие значения токсичной дозы: минимальная летальная доза для мышей 167 *мг/кг*, $ЛД_{50}$ — 247±11,5 *мг/кг*, абсолют-

ная летальная доза — 377 *мг/кг*. По А. М. Русанову [68], $ЛД_{50}$ для гидрохлорида цистеамина равна 325 *мг/кг*.

В настоящее время общепринятая защитная доза для мышей — 150 *мг/кг* при внутрибрюшинном введении МЭА (основание); 400 *мг/кг* при введении в желудок являются переносимыми. Так как при клиническом применении препараты приходится вводить периодически, представляют интерес результаты хронического применения МЭА. В опытах Бака из 50 мышей, получавших 3 *мг* внутрибрюшинно (150 *мг/кг*) ежедневно в течение 48 дней, выжило 48 [12]. Более сорока недель животные выдерживают еженедельное введение МЭА [246].

Судороги у крыс и гибель отдельных животных наступали при внутрибрюшинном введении 80—100 *мг/кг* МЭА-салицилата, 110—125 *мг/кг* гидрохлорида, 150—165 *мг/кг* гидробромида и никотината, 165 *мг/кг* аскорбината. У кроликов внутривенное введение 35—50 *мг/кг* МЭА салицилата вызывало судороги [16].

Для крыс $ЛД_{50}$ по Баку составляет 232 *мг/кг* внутрибрюшинно [12], для кроликов при внутривенном введении $ЛД_{50}$ — 150 *мг/кг* [131].

Кролики переносят без видимых изменений ежедневное внутривенное введение МЭА в дозе 33 *мг/кг* в течение 15 дней, морские свинки за 11 дней — суммарную дозу 693 *мг/кг* [264].

Л. И. Танк нашла, что кролики хорошо переносят ежедневное введение МЭА-гидрохлорида (40 *мг/кг* в расчете на основание, внутривенно, в течение 10 дней) [42]. У неанестезированных собак при внутривенном введении 100 *мг/кг* МЭА были отмечены возбуждение, рвота, клонические судороги, атаксия, характерные колебательные движения передней части тела; затем наступала общая депрессия, потеря болевой чувствительности, резкая гипотония, брадикардия, диарея и периодическая стимуляция дыхания, сменяемая угнетением. Анестезия предотвращала рвоту и судороги, но не влияла на реакцию сердечно-сосудистой системы [242].

β-Меркаптопропиламин (*МПА*). МПА менее токсичен по сравнению с МЭА. $ЛД_{50}$ при внутрибрюшинном введении для мышей соответствует 850 *мг/кг*. Наиболее подробные сведения по токсикологии МПА приводятся в монографии Е. Ф. Романцева [67]. При внутривенном введении $ЛД_{50}$ для мышей — 470 *мг/кг*. Введение гидрохлорида МПА внутривенно мышам, крысам и кроликам в дозе 150 *мг/кг* не вызывает видимых изменений в поведении животных. При дозе 200 *мг/кг* наступает вялость, учащение дыхания, появление тремора у отдельных животных с нормализацией через 1,5—3 *ч*.

Гибель крыс отмечается при дозе около 400 *мг/кг*, чувствительность молодых крыс (35—40 *г*) почти не отличается от чувствительности половозрелых (150 *г*). Повторное внутрибрю-

шинное введение МПА в дозе 200 *мг/кг* в течение 5 дней не вызывало заметных изменений в поведении животных и картине крови (С. С. Либерман, цит. по [67]).

МПА для собак более токсичен, чем МЭА; $ЛД_{50}$ — 125 *мг/кг*, защитная доза — 90 *мг/кг* [157]. N-алкил- и N-арилпроизводные цистеина и цистеамина в радиозащитном отношении оказались веществами менее эффективными, гораздо более токсичными, за исключением цистеамин-N-уксусной кислоты. Фармакология этой большой группы веществ практически не изучена в связи с отсутствием перспективного практического интереса. Менее эффективными радиопротекторами являются и N-ацилпроизводные указанных препаратов, хотя переносимая доза составляет около 150—250 *мг/кг*. Сводка о защитном эффекте препаратов этой и других групп в суммарном виде представлена в монографиях [12, 50].

Тиоэфиры—S-алкилзамещенные цистеамина типа $H_2N—CH_2—S—R$ (N, N-диметильные и диэтильные производные S-арилцистамина) — оказались токсичными: максимально переносимые дозы для мышей составляют 0,5—1 *моль/кг*, что в два раза меньше аналогичной дозы цистеамина [49, 97].

Цистамин. Токсичность цистамина и применяемые радиозащитные дозы примерно такие же, как и для цистеамина (МЭА).

Препарат относится к числу малотоксичных соединений. По нашим данным, $ЛД_{50}$ цистамина для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 233 *мг/кг*, считая на основание. Кох и Шварц [222] получили $ЛД_{50}$ для мышей при подкожном способе введения 215 *мг/кг*. Бак [12] приводит данные Мейзена и др.: $ЛД_{50}$ цистамина у крыс в этих опытах составила 126±±4 *мг/кг*, при введении внутрь 1035 *мг/кг*. В. А. Козлов [35] установил, что бромистоводородная соль цистамина в опытах на мышах несколько менее токсична, чем хлористоводородная. При длительном скармливании цистамина с пищей (до 0,5%) в течение 20—27 дней одни авторы [12, 204, 240, 283] не обнаруживали вредного действия препарата. Другие [267], наоборот, наблюдали гибель молодых крыс, к корму которых был примешан цистамин (0,5%). Гибель наступала через 12—19 дней после начала скармливания препарата. Эти данные противоречат и результатам, полученным при скармливании цистамина молодым крысам (0,67% по основанию) в течение 45 дней и более [126, 128]. Обнаружено лишь небольшое отставание в прибавке массы по сравнению с контрольными животными.

Собаки удовлетворительно переносят цистамин в дозе 60 *мг/кг* при внутривенном введении [50].

При парентеральном введении цистамина в токсической дозе у всех видов животных развиваются судороги с последующей общей адинамией и параличом. Смерть, как правило, наступает от остановки дыхания. Однако паралич дыхания не является единственной причиной гибели животных, поскольку

применение искусственного дыхания не спасает от гибели при введении токсичной дозы аминотиолов [242, 244]. В этом отношении существенное значение имеет нарушение гемодинамики и сердечной деятельности, о чем будет сказано в соответствующих разделах.

У собак, кошек и обезьян после введения цистамина внутрь возникает обильное слюнотечение, отказ от корма, рвота, диарея, адинамия. Применение препарата с обволакивающими веществами, анестетиками и в капсулах не предотвращало его рвотного действия. Рвота наступала и при введении цистамина через фистулу в тонкий кишечник. Аминазин [85, 105] и пиридоксин [94] несколько ослабляют рвотное действие цистамина.

Применение цистамина в виде клизм и свечей сопровождается диареей. Обволакивающие вещества, атропин, препараты опия, анестетики, димедрол не снимали этих явлений [248]. Обезьяны переносят без появления рвоты значительно бо́льшие количества цистамина (400 *мг/кг*), чем собаки.

Токсичность. Производные тиосерной и тиофосфорной кислот

В практическом отношении представляет интерес низкая токсичность мононатриевой соли β-аминоэтилтиофосфорной кислоты: $ЛД_{50}$ для мышей при внутрибрюшинном введении — 947, при подкожном — 920 и внутрь — 1400 *мг/кг*. Отношение $ЛД_{50}$ к оптимальной радиозащитной дозе этого препарата — 2,65 [2, 3].

По нашим данным, $ЛД_{50}$ цистафоса при внутрибрюшинном введении мышам равна 952 *мг/кг*, а отношение $ЛД_{50}$ к оптимальной радиозащитной дозе (300 *мг/кг*) составляет 3,17.

Из аминоэтилтиосерных кислот (соли Бунте) не менее эффективными, чем МЭА, оказались β-аминоэтилтиосерная кислота, γ-аминопропилтиосерная кислота и в особенности β-гуанидоэтилтиосерная кислота при более низкой токсичности [209].

Изменение токсичности в ряду солей Бунте в зависимости от расстояния между амино- и тиосульфатной группами изучено Клейманом и сотр. [216]. При внутрибрюшинном введении мышам получены следующие результаты (табл. 11).

Из этой таблицы видно, что токсичность солей Бунте, видимо, мало зависит от числа метиленовых звеньев, разделяющих аминогруппу и потенциальную тиольную. Изомерные соли Бунте — производные двух 1,2-меркаптопропиламинов — различаются по токсичности приблизительно в два раза. Обращает на себя внимание очень высокая токсичность селенового аналога 2-аминоэтилтиосерной кислоты, по сравнению с последней.

Зависимость токсичности от химического строения в ряду N-алкилзамещенных солей Бунте была изучена на мышах при внутрибрюшинном введении [218] (табл. 12).

Таблица 11

Химическая структура и токсичность аминоэтилтиосерных кислот

Номер	Структурная формула	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
1	$H_2N—(CH_2)_2—S—SO_3H$	450
2	$H_2N—(CH_2)_3—S—SO_3H$	600
3	$H_2N—(CH_2)_4—S—SO_3H$	150
4	$H_2N—(CH_2)_5—S—SO_3H$	500
5	$H_2N—(CH_2)_6—S—SO_3H$	500
6	$H_2N—(CH_2)_{10}—S—SO_3H$	>1200
7	$CH_3—CH(NH_2)—CH_2—S—SO_3H$	450
8	$CH_3—CH(S—SO_3H)—CH_2—NH_2$	>900
9	$HOOC—CH(NH_2)—CH_2—S—SO_3Na\cdot 1{,}5H_2O$	1900
10	$H_2N—CH_2—CH_2—Se—SO_3H$	17,5

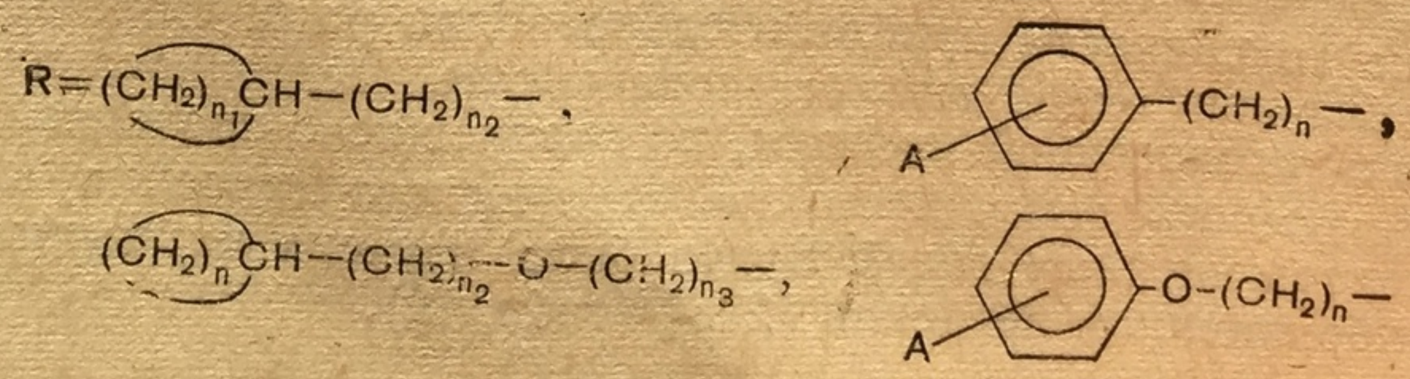
Таблица 12

Зависимость токсичности от структуры N-алкилзамещенных солей Бунте $R—NH—CH_2—CH_2—SSO_3H$

Радикал	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	Радикал	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	Радикал	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
$R=CH_3$	350	*н*-C_7H_{15}	125	*н*-$C_{13}H_{27}$	15
C_2H_5	525	*н*-C_8H_{17}	125	*н*-$C_{14}H_{29}$	10
н-C_3H_7	350	*н*-C_9H_{19}	40	*н*-$C_{15}H_{31}$	40
н-C_4H_9	300	*н*-$C_{10}H_{21}$	13	*н*-$C_{16}H_{33}$	150
н-C_5H_{11}	200	*н*-$C_{11}H_{23}$	8	*н*-$C_{17}H_{35}$	200
н-C_6H_{13}	85	*н*-$C_{12}H_{25}$	10	*н*-$C_{18}H_{37}$	400

Из табл. 12 ясно видно, что «утяжеление» алкила при аминогруппе приводит сначала к постепенному, а затем резкому увеличению токсичности (максимум при C_{10}—C_{14}), потом токсичность вновь уменьшается (вещества при C_{18} практически не отличаются от C_1 и C_2).

В работах Уэстланда и сотр. [288] прослежено изменение токсичности N-алкиламиноэтантиосерных кислот $R—NH—CH_2—CH_2S—SO_3H$ строения:

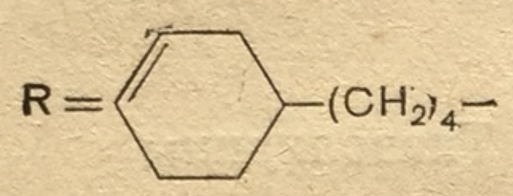
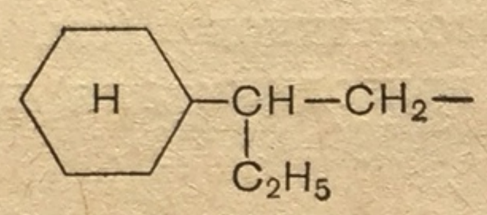
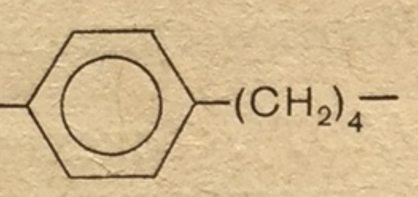
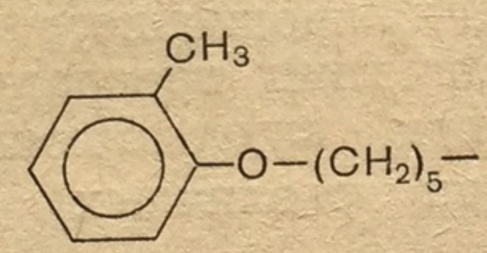
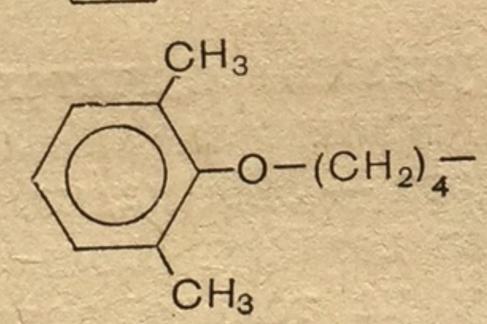


Большинство этих соединений были токсичнее, иногда весьма значительно, чем незамещенная β-аминоэтантиосерная кислота. Однако их высокая РЗА приводила к тому, что при внутрибрюшинном введении препарата терапевтический индекс ($ЛД_{50}$, *мг/кг*/$ЭД^*_{50}$, *мг/кг*) оказывался весьма высоким (табл. 13).

О сравнении токсичности аналогично построенных N-алкилзамещенных тиолов, дисульфидов, солей Бунте и тиазолидинов см. [289].

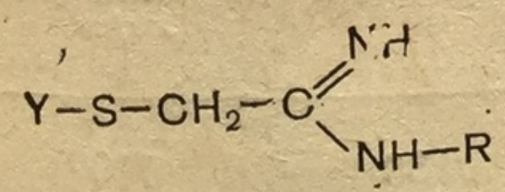
Таблица 13

Химическая структура, токсичность и терапевтический индекс N-алкиламиноэтантиосерных кислот

Структурная формула $R—NH—CH_2CH_2—S—SO_3H$	Терапевтический индекс	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
R = 	15	75
	13	300
CH_3O—  —$(CH_2)_4$—	10	120
CH_3  —O—$(CH_2)_5$—	13	200
CH_3  —O—$(CH_2)_4$— CH_3	12	250

Малой токсичностью при внутрибрюшинном введении мышам отличаются соли Бунте и производные тиофосфорной кислоты строения $H_2N—(CH_2)_m—NH—(CH_2)_n—SY$, где $Y=SO_3H$ или PO_3H_2 [262] (табл. 14).

О токсичности высокоактивных радиопротекторов типа



где $Y=H$, SO_3H, PO_3H_2, $R=Alk$, цикло-

* Эффективная доза — доза, обеспечивающая выживаемость 50% облученных животных при 100%-ной гибели в контроле.

5 Зак. 477

Таблица 14

Зависимость токсичности от структуры N-алкилзамещенных солей Бунте и производных тиофосфорной кислоты

m	n	Y	ЛД$_{50}$, *мг/кг*	m	n	Y	ЛД$_{50}$, *мг/кг*
2	2	$PO_3H_2 \cdot H_2O$	1300	3	2	$SO_3H \cdot HCl$	700—100
3	2	$PO_3H_2 \cdot H_2O$	700	4	2	$SO_3H \cdot HCl$	410
4	2	PO_3H_2	800	2	3	PO_3H_2	1300
5	2	$PO_3H_2 \cdot H_2O$	550	3	3	$PO_3H_2 \cdot H_2O$	560

алкил-Alk, ω-арил-Alk и т. д. см. работу [290]. Большинство из этих соединений обладает довольно большой токсичностью, но значительная РЗА некоторых из них обеспечивает высокий терапевтический индекс.

Токсичность. Тиазолидины

О токсичности новых тиазолидинов (см. с. 43), представляющих интерес в качестве пригодных для приема внутрь радиопротекторов, см. в работах [286, 287].

Токсичность. Изотиурониевые соли

S-β-Аминоэтилизотиуроний (*АЭТ*). Токсичность АЭТ зависит от pH раствора и времени, прошедшего от приготовления раствора до введения (о химических превращениях см. с. 18).

Токсичность для мышей при внутрибрюшинном введении веществ, образующихся при различных pH, следующая (табл. 15).

В работе [223] для МЭГ указаны значительно меньшие переносимые дозы: ЛД$_{50}$ — 249, минимальная летальная доза — 156, абсолютная летальная доза — 569 *мг/кг*.

Как следует из приводимых данных, столь большое расхождение может быть следствием не только различного качества применяемых препаратов, но и различной чувствительности мышей отдельных линий (табл. 16).

Таблица 15

Токсичность продуктов превращения АЭТ [268]

Вещество	ЛД, *мг/кг*	Оптимальная защитная доза, *мг/кг*
2-Аминотиазолин	160	110
2-Меркаптоэтилгуанидин	600	330
Диагуанидиноэтилдисульфид	425	350

Таблица 16

Токсичность АЭТ для мышей различных линий

Линия	Введено	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	Литература
CAF_1	Внутрибрюшинно	453	[211]
CDBA	»	476	
Беспородные	»	470	
$C_{57}BL$	»	250—500	[114]
BALB	»	178±3	
$C_{57}BL/6$	»	178±3	
CBA	»	192±10	
Беспородные	»	194±8	
	»	194±7	
DBA/2	»	220±1	
DBA/2X$C_{57}BL/6$	»	239±7	
CAF_1	Внутривенно	84,5	[211]
CAF_1	Подкожно	896	
CDBA	»	800—900	
Беспородные	»	950	
$C_{57}BL$	»	500	
CAF_1	*Per os*	815	
CDBA	»	1230	
$C_{57}BL$	»	500—1000	

По Е. А. Мухину [57], токсичность АЭТ для мышей при внутрибрюшинном введении следующая (табл. 17).

Данные, приведенные в табл. 15 и 16, а также приводимые ниже, относятся к АЭТ.

Изменение токсичности АЭТ для мышей с возрастом показано в работах [68, 70].

Сравнение токсичности АЭТ для животных различных видов при разных путях введения препарата проведено Бенсоном и сотр. [133] и Келли и сотр. [211]. Результаты, полученные этими авторами, приводятся в табл. 18 и 19 соответственно.

При введении препарата в растворе с pH=6,9 $ЛД_{50}$ для крыс составляла 410 *мг/кг*, для раствора с большей кислотностью (pH=4,5) токсичность была выше: 345 *мг/кг* при внутрибрюшинном введении [133] (табл. 18).

Для самок крыс $ЛД_{50}$, по данным работы [239], составляет 302±14 *мг/кг* при

Таблица 17

Токсичность солей АЭТ

Вещество	Максимальная переносимая доза, *мг/кг*	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	$ЛД_{100}$, *мг/кг*
АЭТ-гидрохлорид	200	341	500
АЭТ-гидробромид	300	491	650

Таблица 18

Токсичность АЭТ для животных различных видов [133]

Вид животного	Введено	Максимальная переносимая доза, *мг/кг*	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
Крысы	Внутрибрюшинно	290	550
Мыши	То же	290	580
Морские свинки	»	300	400
Кролики	»	200	350
Кошки	»	200	600
Крысы	Per os	750	940
Мыши	»	800	1000
Морские свинки	»	300	400
Кролики	»	400	600
Кошки	»	100	250
Крысы	Внутривенно	100	143
Мыши	»	120	141
Морские свинки	»	339	447
Кролики	»	70	210
Кошки	»	25	50

внутрибрюшинном введении и 685±96 *мг/кг* при введении препарата в желудок.

Найдено, что собаки даже при быстрой внутривенной инъекции способны выдерживать такую большую дозу, как 125 *мг/кг* [248]. Эта доза является защитной для собак. Максимальная переносимая доза по данным, полученным в той же лаборатории,— 150 *мг/кг*.

Симптомы отравления АЭТ примерно те же, что и при введении токсических доз МЭА и цистамина. При летальных дозах у мышей и крыс отмечены прострация, затрудненное дыхание, перед смертью генерализированные судороги. Токсические, но не летальные дозы вызывают у мышей (и крыс) близкое к летаргическому состояние в течение 1 *ч* после инъекции [211]. По данным работы [133], в течение 1 *ч* после введения препарата у животных появляются тремор и судороги (табл. 19).

У собак АЭТ вызывает слюно- и слезотечение, опистотонус, расширение зрачков, сокращение мигательной перепонки, рвоту, дефекацию. Через 5 *мин* после введения препарата явления возбуждения сменяются картиной общей депрессии. На 20—60-й минуте отмечено его слабое анестезирующее действие [248].

S-γ-Аминопропилизотиуроний (АПТ) по своим фармакологическим ствойствам напоминает АЭТ, но менее эффективен в радиозащитном отношении [57] и более токсичен (оптимальные защитные дозы для мышей при внутрибрюшинной инъекции равны 300 и 200 *мг/кг* по соли). $ЛД_{50}$ для мышей составляет 340 *мг/кг*.

Таблица 19

Токсичность АЭТ для животных различных видов (внутрибрюшинное введение) [211]

Вид животного	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
Крысы	322
Морские свинки	356
Собаки	100—120

Показано, что глутатион уменьшает токсичность АЭТ и комбинации АЭТ — серотонин и увеличивает их РЗА [236].

АЭТ, АПТ и их производные эффективны в опытах на мышах, крысах и обезьянах,

но почти не оказывают противолучевого действия у собак, что Томсон [97] объясняет высокой их токсичностью для этого вида животных. Максимальной переносимой (субтоксической) дозой для них является 100 *мг/кг*.

Вопрос о влиянии облучения на токсичность аминотиолов в настоящее время не ясен. Показано, что гибель мышей, которым вводился МЭА в дозе 350 *мг/кг*, уменьшалась, если животных облучали после введения МЭА. Токсичность МЭА была меньше только при поглощенной дозе 100 *рад*, дозы от 500 до 5000 *рад* не влияли на гибель мышей от МЭА [202].

С. П. Ярмоненко и Г. Ф. Палыга [116] продемонстрировали увеличение чувствительности к АЭТ у крыс при облучении. $ЛД_{50}$ для интактных животных около 1000 *мг/кг*, у облученных — от 300 до 150 *мг/кг*, в зависимости от дозы облучения (препарат вводили в прямую кишку).

Всасывание и распределение. Как известно, максимальное защитное действие радиопротекторов при их парентеральной инъекции проявляется в течение ближайших 15—20 *мин*, а при введении внутрь — через 30—40 *мин*. Эта закономерность находит удовлетворительное объяснение и коррелирует со скоростью всасывания этих веществ при таких путях введения, за исключением, в частности, мексамина, который всасывается очень быстро из желудочно-кишечного тракта.

Цистеамин, введенный внутривенно кроликам в большой дозе, в течение 45 *мин* исчезает из крови. У собак он исчезает из крови медленнее [178]. Уровень содержания веществ с SH-группой в крови собак после введения МЭА в дозе 100 *мг/кг* возрастает, но быстро снижается и уже к 50 *мин* достигает 50% максимального значения. После аналогичной инъекции цистамина концентрация S—S-групп через 6 *мин* составляет 20 *мг*/100 *мл*. В последующие 17 *мин* она снижается до необнаруживаемого уровня. Количество SH-групп достигает своего максимального значения за 25 *мин*. Снижение происходит со скоростью, обнаруженной для цистеамина [244]. При внутрибрюшинном введении цистеамина значительные его количества обнаруживали в крови уже через 15 *мин*, а при проведении определений через меньшие промежутки времени цистеамин и цистамин удавалось определить в крови через 2 *мин* после внутрибрюшинной инъекции [234]. Через 20 *мин* всасывание препаратов из брюшной полости практически полностью заканчивалось [160].

В опытах А. В. Титова дан подробный экспериментальный анализ всасывания аминотиолов из ЖКТ различных видов животных [92] (табл. 20).

Для оценки скорости всасывания у собак А. В. Титов использовал косвенные методы: динамику изменения радиоактивности крови после скармливания соединений, меченных радиоактивной серой, и прирост небелковых тиолов в плазме крови. При приме-

Всасывание аминотиолов в желудочно-кишечном

Вид животных	Препарат	Доза, *ммоль/кг*	30 *мин*	
			Обнаружено, % введенной дозы	
			Желудок	Кишечник
Мыши	Цистамин	4	35,5±2,3	10,4±1,2
»	Цистафос	4	36,4±1,9	11,2±0,6
»	МЭА	4	35,5±1,6	12,6±0,9
Крысы	Цистамин	2,2		
»	»	1,1		
Морские свинки	»	1,1		
Собаки	»	0,4		
»	Цистафос	0,4		

Примечание. Срок исследования у крыс и морских свинок — 2 *ч*. Дозы цистамина

нении меченых цистамина, цистафоса и NN′-тетраметилцистамина в дозах, близких к предельно переносимым (0,1—0,4 *ммоль/кг*), в течение 1-го и 2-го часа после введения наблюдалось увеличение радиоактивности, а после 3-го часа происходил ее медленный спад. Через 6 и 24 *ч* в крови еще обнаруживалась радиоактивная метка. Сходные результаты получены при изучении динамики изменений небелковых тиоловых соединений. Содержание этих соединений в крови через 1—3 *ч* после введения увеличивалось, а к 4—5 *ч* возвращалось к исходному уровню.

Полученные экспериментальные материалы давали основание предполагать, что у собак всасывание протекторов в основном заканчивается в течение 2—3 *ч*.

Для уточнения сроков окончания всасывания были проведены прямые определения протекторов в ЖКТ. При введении протекторов мелким животным в оптимальных радиозащитных дозах, собакам и человеку в дозах, близких к предельно переносимым, всасывание происходит с различной скоростью. Весьма быстро протекторы всасываются у мышей. Через 30 *мин* после введения цистамина, цистафоса или МЭА в ЖКТ животных этого вида обнаружено 46—48% введенного количества, а через 60 *мин* — 23—36%. Скорость всасывания в течение первых 30 *мин* составляет 5,3—5,5 *мг/кг* за 1 *мин*, а в последующие 30 *мин* — 1,2—1,9 *мг/кг*.

У крыс и морских свинок всасывание происходит значительно медленнее, чем у мышей. Через 2 *ч* после введения цистамина в дозе 2,2 *ммоль/кг* в ЖКТ морских свинок и крыс остается соответственно 45 и 72% введенной дозы. Скорость всасывания за первые 2 *ч* составила соответственно 0,56 и 0,35 *мг/кг* за

тракте в разное время исследования*

Таблица 20

30 *мин*		60 *мин*			
Всосалось, % введенной дозы	Скорость всасывания, *мг* МЭА на 1 *кг* за 1 *мин*	Обнаружено, % введенной дозы		Всосалось, % введенной дозы	Скорость всасывания, *мг* МЭА на 1 *кг* за 1 *мин*
		Желудок	Кишечник		
54,1	5,5	19,4±2,2	7,2±1,2	73,4	1,9
52,4	5,3	31,0±1,6	4,9±0,7	64,1	1,2
52,1	5,3	29,6±1,4	5,4±1,0	65,0	1,3
		80,3±4,6	4,9±0,6	14,8	0,42
		69,5±2,7	2,7±0,1	27,8	0,35
		42,4±3,5	2,7±0,7	54,9	0,56
		17,7±4,6	8,4±5,1	73,3±6,6	0,41
		13,9±1,8	4,5±1,2	81,6±1,5	0,42

даны в расчете на потенциальный тиол.

1 *мин*. Увеличение дозы цистамина для крыс до 4,4 *ммоль/кг* не оказало существенного влияния на скорость всасывания.

При введении цистамина и цистафоса собакам в дозах, близких к предельно переносимым, в течение первого часа всасывается 73—82% введенного количества. В кишечнике животных всех исследованных видов аминотиолы не накапливаются в значительных количествах. Так, у собак в тот период, когда бóльшая часть вещества покидает желудок, в кишечнике обнаруживается 4,5—8,5% введенной дозы.

При радиометрическом изучении динамики поступления S^{35}-АЭТ С. П. Ярмоненко и др. [115] установили, что его концентрация при внутрибрюшинном введении белым мышам в крови достигает максимума уже в первые 2,5 *мин*. В печени этот максимум сдвигается к 10 *мин* и по абсолютным значениям в 5 раз превышает концентрацию в крови. К 30 *мин* концентрация S^{35}-АЭТ в органах уменьшается. Накопление препарата в мозгу происходит постепенно, достигая максимума только к 30-й минуте.

Максимальное содержание АЭТ в плазме крыс наблюдается между 8-й и 10-й минутами после внутрибрюшинного введения препарата [122]. Показано, что всасывание АЭТ и его производных при введении внутрь у собак происходит несколько медленнее, чем цистамина [18, 46].

Из приведенных данных видно, что скорость всасывания эффективных и неэффективных препаратов производных цистамина и АЭТ у собак почти одинакова. Максимальная радиоактивность крови наблюдается через 2—3 *ч* после введения, в дальнейшем она удерживается еще несколько часов. Остаточная радиоактив-

Таблица 20

Всасывание аминотиолов в желудочно-кишечном тракте в разное время исследования*

Вид животных	Препарат	Доза, *ммоль/кг*	30 *мин*		30 *мин*		60 *мин*			
			Обнаружено, % введенной дозы		Всосалось, % введенной дозы	Скорость всасывания, *мг* МЭА на 1 *кг* за 1 *мин*	Обнаружено, % введенной дозы		Всосалось, % введенной дозы	Скорость всасывания, *мг* МЭА на 1 *кг* за 1 *мин*
			Желудок	Кишечник			Желудок	Кишечник		
Мыши	Цистамин	4	35,5±2,3	10,4±1,2	54,1	5,5	19,4±2,2	7,2±1,2	73,4	1,9
»	Цистафос	4	36,4±1,9	11,2±0,6	52,4	5,3	31,0±1,6	4,9±0,7	64,1	1,2
»	МЭА	4	35,5±1,6	12,6±0,9	52,1	5,3	29,6±1,4	5,4±1,0	65,0	1,3
Крысы	Цистамин	2,2					80,3±4,6	4,9±0,6	14,8	0,42
»	»	1,1					69,5±2,7	2,7±0,1	27,8	0,35
Морские свинки	»	1,1					42,4±3,5	2,7±0,7	54,9	0,56
Собаки	»	0,4					17,7±4,6	8,4±5,1	73,3±6,6	0,41
»	Цистафос	0,4					13,9±1,8	4,5±1,2	81,6±1,5	0,42

Примечание. Срок исследования у крыс и морских свинок — 2 *ч*. Дозы цистамина даны в расчете на потенциальный тиол.

нении меченых цистамина, цистафоса и NN′-тетраметилцистамина в дозах, близких к предельно переносимым (0,1—0,4 *ммоль/кг*), в течение 1-го и 2-го часа после введения наблюдалось увеличение радиоактивности, а после 3-го часа происходил ее медленный спад. Через 6 и 24 *ч* в крови еще обнаруживалась радиоактивная метка. Сходные результаты получены при изучении динамики изменений небелковых тиоловых соединений. Содержание этих соединений в крови через 1—3 *ч* после введения увеличивалось, а к 4—5 *ч* возвращалось к исходному уровню.

Полученные экспериментальные материалы давали основание предполагать, что у собак всасывание протекторов в основном заканчивается в течение 2—3 *ч*.

Для уточнения сроков окончания всасывания были проведены прямые определения протекторов в ЖКТ. При введении протекторов мелким животным в оптимальных радиозащитных дозах, собакам и человеку в дозах, близких к предельно переносимым, всасывание происходит с различной скоростью. Весьма быстро протекторы всасываются у мышей. Через 30 *мин* после введения цистамина, цистафоса или МЭА в ЖКТ животных этого вида обнаружено 46—48% введенного количества, а через 60 *мин* — 23—36%. Скорость всасывания в течение первых 30 *мин* составляет 5,3—5,5 *мг/кг* за 1 *мин*, а в последующие 30 *мин* — 1,2—1,9 *мг/кг*.

У крыс и морских свинок всасывание происхо

1 *мин*. Увеличение дозы цистамина для крыс до 4,4 *ммоль/кг* не оказало существенного влияния на скорость всасывания.

При введении цистамина и цистафоса собакам в дозах, близких к предельно переносимым, в течение первого часа всасывается 73—82% введенного количества. В кишечнике животных всех исследованных видов аминотиолы не накапливаются в значительных количествах. Так, у собак в тот период, когда бóльшая часть вещества покидает желудок, в кишечнике обнаруживается 4,5—8,5% введенной дозы.

При радиометрическом изучении динамики поступления S^{35}-АЭТ С. П. Ярмоненко и др. [115] установили, что его концентрация при внутрибрюшинном введении белым мышам в крови достигает максимума уже в первые 2,5 *мин*. В печени этот максимум сдвигается к 10 *мин* и по абсолютным значениям в 5 раз превышает концентрацию в крови. К 30 *мин* концентрация S^{35}-АЭТ в органах уменьшается. Накопление препарата в мозгу происходит постепенно, достигая максимума только к 30-й минуте.

Максимальное содержание АЭТ в плазме крыс наблюдается между 8-й и 10-й минутами после внутрибрюшинного введения препарата [122]. Показано, что всас
ных при введе

ность регистрируется даже через 24 *ч*, возможно, в результате обратного всасывания продуктов расщепления и поступления их в кровь.

При введении мышам внутрь МЭГ и дисульфида МЭГ через 30 *мин* концентрация препаратов в крови достигала максимального уровня [224, 269].

Распределение серусодержащих радиопротекторов преимущественно проводилось с помощью меченных по S^{35} препаратов. В отдельных экспериментах распределение препаратов изучали путем определения SH и S—S-групп, методом авторадиографии.

Распределение цистеамина-S^{35} по органам и тканям мышей при внутрибрюшинном введении представлено в табл. 21.

Таблица 21

Распределение S^{35}-цистеамина по органам и тканям, 10^5 *имп/мин* на 1 *г* ткани* [279]

Органы и ткани	Время после введения вещества, *ч*			
	1/4	1	6	24
Кровь	1,14 1,11	0,69 0,69	0,18 0,14	0,15
Печень	5,10 4,55	4,38 4,34	5,60 2,86	3,54
Кишечник с поджелудочной железой	3,78 2,98	2,22 3,04	2,55 3,24	3,46
Почки	5,37 6,08	4,00 3,31	1,47 1,73	2,05
Мозг	1,81 1,55	1,57 1,83	0,27 0,30	0,31
Остальные ткани	1,94 1,63	1,44 1,63	0,80 0,80	0,63
Общая активность в тушке, % введенной активности	75 71	60 63	40 33	35

* Данные по каждой мыши.

А. В. Титов считает, что определение в тканях тиоловых соединений затруднено в связи с неустойчивостью тиоловых групп у низкомолекулярных аминотиолов. Использовав метод хроматографии в собственной модификации, автор установил, что через 30 *мин* после внутрибрюшинного введения цистамина крысам в дозе 1 *ммоль/кг* в наибольших концентрациях МЭА содержится в почках, в наименьших — в крови [92].

В тканях селезенки и кишечника МЭА обнаружен в значительных количествах. Через 60 *мин* количество МЭА в исследованных органах уменьшается в два раза. Аналогичные результаты получены методом электрофореза.

Хроматографическое определение суммарного количества продуктов распада цистамина показало, что наибольший уровень

этих соединений обнаруживается в печени и почках, наименьший — в крови и головном мозге. Количество продуктов распада в процентах по отношению к общему содержанию радиоактивной серы с течением времени увеличивается. Высокое содержание продуктов распада цистамина в печени подтверждает важную ее роль в процессах деградации этого вещества.

Сопоставление прироста небелковых тиолов в тканях через 30 и 60 *мин* после инъекции цистамина и количества в них МЭА показывает достоверные различия, что свидетельствует об обусловленности их прироста за счет МЭА. А. В. Титов считает, что по приросту небелковых тиолов в тканях при введении цистамина можно судить о накоплении в них препарата (табл. 22).

Сопоставляя данные приведенных экспериментов, несмотря на количественные различия, можно выявить, что определенные закономерности распределения препаратов группы цистамин — цистеамин наблюдаются при любом пути введения и способе определения. Это выражается в неравномерности накопления препаратов в различных тканях. Накопление препаратов в большей

Таблица 22

Прирост количества небелковых тиолов (НТ) и продуктов распада в тканях крыс через 30 и 60 *мин* после внутрибрюшинной инъекции цистамина [92]

Органы и ткани	30 *мин*		
	НТ	МЭА	Продукты распада
Кровь	0,70±0,08	0,52±0,02	0,18±0,03
Селезенка	3,10±0,42	2,63±0,06	0,62±0,07
Кишечник	3,0±0,27	2,64±0,08	0,82±0,04
Головной мозг	1,2±0,16	1,66±0,07	0,18±0,04
Печень	3,10±0,35	2,84±0,33	1,11±0,10
Почки	4,71±0,43	4,50±0,26	1,26±0,12

Продолжение табл. 22

Органы и ткани	60 *мин*		
	НТ	МЭА	Продукты распада
Кровь	0,43±0,06	0,23±0,05	0,31±0,04
Селезенка	0,62±0,08	0,88±0,14	0,61±0,06
Кишечник	1,05±0,15	1,02±0,12	0,70±0,04
Головной мозг	0,72±0,06	0,65±0,08	0,24±0,04
Печень	0,90±0,20	0,94±0,11	1,58±0,12
Почки	1,56±0,25	1,20±0,14	1,19±0,14

Примечание. Значения выражены в микрограммах серы на 1 *г* сырой ткани.

степени наблюдается в системах кроветворения и выделения, а также в кишечнике.

Различия в накоплении цистамина установлены не только для отдельных органов и тканей организма, но и в клеточных органеллах (табл. 23).

Таблица 23

Распределение S^{35} в субклеточных фракциях органов и тканей крыс через 15 *мин* после внутривенной инъекции 0,5 *мкюри* цистамина на 100 *г* массы животных [241]

Ткань	Общая удельная активность гомогената, *имп/(мин·г)*	Активность, % активности гомогената		
		связанная со структурами клеток, ×10	связанная с белком в надосадочной жидкости	свободная в надосадочной жидкости
Печень	2173	18,2	4,3	72,5
Селезенка	3362	25,7	8,3	66
Почки	8085	12	5	83
Мозг	2289	24,5	10	65,5
Семенники	1438	10,5	2	87,5
Тонкий кишечник (слизистая)	3732	14,5	3	82,5
Вилочковая железа	2016	29,5	3,5	67
Костный мозг	1655	39	2,5	58,5
Мышцы	1073	17,5	4,5	78
Сердце	1207	18	5	77
Легкие	3590	27	14,5	58,5
Надпочечники	805	18,5	15,5	67
Поджелудочная железа	1750	23	4	73
Хрусталик	63	—	—	—
Слюнные железы	7986	21,5	6	72,5
Лимфатические железы	895	25,5	1,5	73

Обращает на себя внимание высокая концентрация вещества в структуре клеток (ядра, митохондрии, микросомы) селезенки, костного мозга и вилочковой железы, т. е. в органах, хорошо защищаемых препаратом. В хрусталике и семенниках, плохо защищаемых от воздействия радиации, наоборот, вещество обнаруживается в незначительных количествах.

В зависимости от способа введения содержание цистамина в тканях и органах мышей изменяется мало, тогда как у крыс различается существенно при парентеральном и оральном путях поступления. Причина этого явления связана с плохой всасываемостью радиопротекторов из ЖКТ.

По результатам экспериментов А. В. Титова, цистамин, цистеамин, цистафос и N, N′-тетраметилцистамин в организме мышей распределяются сходным образом.

Все они накапливаются в повышенных концентрациях в таких органах, как почки, печень, легкие, селезенка, кишечник,

костный мозг и в относительно небольших концентрациях содержатся в крови, скелетных мышцах, сердце и семенниках. При внутрибрюшинном введении максимальные концентрации в большинстве тканей достигаются к 15 *мин*, а в головном мозге — к 30 *мин*.

Наряду с чертами сходства в распределении изученных протекторов обнаруживаются и некоторые различия. В частности, через 15 и 30 *мин* после введения S^{35}-цистафоса содержание метки и прирост небелковых тиолов в крови и почках были ниже, а в легких — несколько выше, чем при применении цистамина. Особенно резкие различия отмечены в головном мозге, в котором при применении цистафоса накапливалось на 20—30% меньше протектора, чем при введении цистамина или N,N′ — тетраметилцистамина. Такие результаты, вероятно, объясняются тем, что негидролизованный цистафос медленнее проникает через гематоэнцефалический барьер, чем цистамин, МЭА или N,N′-тетраметилцистамин. Приведенные факты дают основание предполагать, что одной из причин меньшей токсичности цистафоса, по сравнению с другими исследованными протекторами, является более медленное проникновение его через гематоэнцефалический барьер.

Существенный интерес представляют данные о характере распределения протекторов в организме крупных животных, таких, как собаки, которые по интенсивности обменных процессов стоят ближе к человеку, чем грызуны. Достаточно полных сведений по этому вопросу в доступной литературе найти не удалось. Большинство авторов видовые различия животных к токсическому действию ряда лекарственных веществ связывают с неодинаковой интенсивностью их распада в организме. Не исключено, однако, что эти различия могут определяться также видовыми особенностями распределения лекарственного вещества в организме. Проведенное А. В. Титовым [91, 92] сравнительное изучение распределения цистамина в организме мышей, крыс и собак подтверждает такое предположение. В серии экспериментов мышам, крысам и собакам протектор вводили внутривенно, чтобы исключить возможные видовые различия скорости поступления протектора в ткани, а исследование проводили через 15 *мин* после введения, когда в организме большая часть протектора еще не подвергается процессам деградации и защитный эффект четко выражен. При применении цистамина в дозе 20 *мг/кг* в организме собак и мышей его распределение происходит по-разному. Концентрация протектора в селезенке и кишечнике собак в 2,0—3,3 раза выше, чем у мышей. В более высоких концентрациях цистамин обнаружен также в легких и почках собак (в 1,5—5 раза). Следует отметить, что концентрация протектора в костном мозге собак не превышала соответствующих значений у крыс.

Распределение S^{35}-АЭТ, МЭГ и ГЭД в организме интактных животных изучалось многими авторами с применением методов радиометрии, хроматографического анализа и электрофореза, авторадиографии. Все проведенные исследования подтвердили первоначальные сведения [135] о селективном распределении АЭТ с преимущественной концентрацией в печени, селезенке, костном мозге и слизистой кишечника и меньшей — в мышцах, крови, головном мозге и семенниках.

С. П. Ярмоненко и др. [113, 115] установили, что подкожное введение АЭТ в дозах, отличающихся от оптимальных радиозащитных в 2—8 раз (150, 75 и 18 *мг/кг*), не влияет существенно на относительное распределение препарата по органам (кровь, головной мозг, печень, селезенка) через 30 *мин* после инъекции.

Установлено, что цистеин проникает в костный мозг в очень небольшом количестве [34]. При определении небелковых SH-групп в крови облученных и интактных животных после введения цистеина существенных различий в концентрации этих групп не наблюдали.

Изучая распределение глутатиона при внутривенном или внутрибрюшинном введении мышам и крысам, обнаружили, что наибольшее накопление этого соединения наблюдается в печени, почках и селезенке. В крови, мышцах, и семенниках препарат практически не накапливается [149].

Влияние на сердечно-сосудистую систему, дыхание и гладкую мускулатуру. Влияние радиопротекторов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, циркуляцию крови имеет большое значение для расшифровки механизма их радиозащитного действия. В первую очередь это важно в связи с выявлением роли общей или местной гипоксии, значение которой для повышения радиорезистентности организма хорошо обосновано.

Известно, что кислородный баланс тканей организма определяется в основном скоростью вентиляции легких, переносом кислорода через стенки альвеол, кислородной емкостью крови, деятельностью сердца, диссоциацией гемоглобина, артерио-венозной разницей содержания кислорода, состоянием капиллярного русла, утилизацией кислорода тканями и т. д. Но, безусловно, интегральным показателем снабжения тканей кислородом является состояние сердечно-сосудистой системы, характер циркуляции крови, прежде всего артериальное давление, минутный (систолический) объем крови, масса циркулирующей крови, тонус и проницаемость сосудов, скорость кровотока.

Интерес к данным показателям жизнедеятельности организма понятен, так как изменение функционирования сердечно-сосудистой системы может привести к нарушению кровоснабжения ряда органов, включая и радиочувствительные, к развитию гипоксических состояний различной степени выраженности и длительности, что, естественно, небезразлично для механизма

противолучевого эффекта препаратов. Таким образом, изменение функционального состояния организма, вызванное введением радиопротекторов, может оказать существенное влияние на радиочувствительность.

Необходимо подчеркнуть, что изучение фармакологических эффектов радиопротекторов проводилось на различных видах животных, преимущественно в острых, реже в хронических экспериментах. При этом использовались различные дозы препаратов и пути их введения в организм. Методы исследования также были не идентичными. Опыты ставились на наркотизированных, децеребрированных, реже интактных животных. Однако, несмотря на различия в постановке экспериментов, выявлены общие феноменологические черты в действии радиопротекторов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, что делает сопоставимыми результаты опытов, проведенных различными отечественными и зарубежными авторами.

Начиная с ранних работ Робберса [265] во всех последующих исследованиях при различных путях введения цистеамина (МЭА) и цистамина наблюдали гипотензивную реакцию, степень которой зависит от дозы вводимых веществ и вида животных. Так, согласно исследованиям Г. Т. Черненко [103], при внутривенном введении наркотизированным кошкам и собакам МЭА в дозе 5—20 *мг/кг* артериальное давление (АД) не изменяется. Увеличение дозы вещества до 65—75 *мг/кг* вызывает небольшое, а до 100—130 *мг/кг* — резкое снижение АД. У наркотизированных кроликов цистеамин, введенный внутривенно в дозе 50 *мг/кг*, вызывал лишь незначительное и кратковременное снижение АД. Аналогичное снижение АД наблюдается у крыс при внутривенном введении МЭА в дозе 125 *мг/кг* [199].

Однако в хроническом опыте у интактных собак С. Я. Арбузов и др. [10] после внутривенного введения МЭА в дозе 14 *мг/кг* снижения АД не наблюдали. В дозе 100 *мг/кг* при медленном внутривенном введении МЭА интактным собакам АД снижалось от 165—135 до 60—20 *мм рт. ст.* [242]. По данным работы [16], при внутривенном введении различных солей МЭА кошкам и кроликам (15—70 *мг/кг*) АД снижалось на 10—15 *мм рт. ст.* Внутривенная новокаинизация и денервация каротидных синусов не влияли на гипотензивный эффект препаратов.

Отмечено, что у спинальных и наркотизированных кошек умеренные дозы МЭА повышают уровень АД. Бак считает, что это типичный симпатомиметический эффект препарата, который сохраняется после адреналэктомии и введения ганглиоблокирующих веществ или тубокурарина. Симпатолитики полностью купируют гипертензивную реакцию на МЭА или трансформируют ее в гипотензивный ответ.

Считают, что МЭА блокирует нервную стимуляцию мозгового вещества надпочечников кошки, а в больших дозах возбуждает секрецию адреналина [145, 231].

Полагают, что наркоз усиливает гипотензивное действие препаратов из группы аминотиолов. Характер наркоза и его глубина также отражаются на величине гипотензивной реакции [88]. Показано [242], что у собак наркоз предотвращал рвоту и судороги, но не изменял реакции сердечно-сосудистой системы на введение МЭА (100 *мг/кг* внутривенно). Характер длительной гипотензии (до 20—60 *мм рт. ст*) не удавалось изменить действием атропина, дифенилгидрамина и перерезкой спинного мозга на уровне первого шейного позвонка. По мнению авторов, это указывает, что развитие гипотонии не связано с действием МЭА на центральную и периферическую нервную систему и с высвобождением гистамина. Однако другие исследователи [146] считают, что изменения АД, вызванные большой дозой МЭА (100 *мг/кг* при внутривенном введении), — центрального происхождения. Величина сердечного выброса резко уменьшалась до начала падения АД. В нижней полой вене давление увеличивалось. Гипотензия совпадала во времени с брадикардией и увеличением показателя гематокрита. Возникновение гипотензии при этом связывалось с уменьшением венозного возврата крови к сердцу. Показано также, что некоторые антигистаминные препараты уменьшают гипотензивное действие МЭА у собак [245].

В экспериментах С. Я. Арбузова и сотр. [10], в противоположность данным, приведенным выше, атропинизация уменьшала снижение АД, а перерезка блуждающих нервов также не влияла на нее после введения МЭА. В. Е. Белай и др. [16] показали, что в одинаковых условиях эксперимента атропинизация предупреждает снижение АД, вызываемое малыми дозами МЭА (5—15 *мг/кг*), и не влияет на величину гипотензии от большой дозы вещества (50—70 *мг/кг*).

Показано, что перерезка синокаротидных клубочков приводит к усилению и удлинению гипотензивного эффекта МЭА [48]. Введение МЭА в перфузионную жидкость изолированного каротидного синуса вызывает повышение АД [78]. В. И. Кузнецов, Л. И. Танк [42] связывают этот эффект с рефлекторным возбуждением сосудодвигательного центра. При этом большое значение отводится целостности рефлекторных путей, участвующих в регуляции АД. Нарушение как центрального звена рефлекторной дуги (наркотизация, децеребрация), так и периферических звеньев (перерезка нервов) усиливает гипотензивное действие МЭА.

Возможность угнетения сосудодвигательного центра большими дозами МЭА продемонстрирована в опытах Г. И. Смородинцевой [78]. При введении МЭА в позвоночную артерию по сравнению с инъекцией той же дозы внутривенно АД снижалось более выраженно. Пропильный аналог МЭА — β-меркаптопропиламин (МПА) у кроликов в дозе 30 *мг/кг* внутривенно вызывает кратковременное снижение АД; у кошек МПА в той же дозе сначала уменьшал АД, потом увеличивал [35].

Таким образом, влияние МЭА на АД можно связать с различными эффектами препарата. Снижение уровня АД может быть обусловлено его прямым действием на сосуды, влиянием на работу сердца и сосудодвигательный центр. Поскольку атропинизация уменьшает величину гипотензивной реакции организма животных на МЭА, это очевидно, связано с его возбуждающим действием на холинореактивные структуры сосудов.

Повышение же АД, вызываемое умеренными дозами МЭА, у кошек, по всей вероятности, можно отнести за счет симпатомиметического эффекта препарата.

Депрессорный эффект МПА устранялся предварительной атропинизацией, прессорный — перерезкой блуждающих нервов.

Фармакологические эффекты цистамина вообще и влияние на АД в частности во многом сходны с действием МЭА, однако имеются и существенные различия. Выраженное гипотензивное действие цистамина при внутривенном, внутримышечном и подкожном введении препарата было показано еще в 1937 г. Робберсом [265], что в дальнейшем было подтверждено отечественными и зарубежными учеными.

При внутривенном введении цистамин уже в дозе 0,1 *мг/кг* вызывает у наркотизированных и ваготомированных собак и кошек кратковременное снижение АД (10—15 *сек*) [229]. В дозах 1—10—15 *мг/кг* у наркотизированных кошек препарат при внутривенном введении снижает АД на 20—60—70 *мм рт. ст.* соответственно [54, 265] с медленным (в течение 20—30 *мин*) возвращением к исходному уровню. Увеличение дозы вещества приводит к увеличению степени и длительности гипотензивного ответа. Цистамин, по данным Робберса, дает сильную гипотензивную реакцию в течение четырехчасового периода. Резкая гипотензия у кошек и собак, переходящая в сердечно-сосудистый коллапс с частичной гибелью животных, характерна для дозы цистамина 100 *мг/кг* [229, 242].

Кошки менее чувствительны к цистамину, чем кролики. Препарат в дозе 15 *мг/кг* у наркотизированных кроликов вызывает стойкое снижение АД [265], однако у интактных кроликов цистамин в дозе 20 *мг/кг* снижает АД на 10—30, а в дозе 50 *мг/кг* — на 30—80 *мм рт. ст.* в течение 1—2 *мин* с последующим возвращением к исходному уровню [48].

У крыс цистамин в однократной большой дозе (100 *мг/кг*) при внутрибрюшинном введении вызывает значительное падение АД продолжительностью до 3 *ч* со всеми симптомами шокового состояния и глубокого сердечно-сосудистого коллапса [199], чего не наблюдается от инъекции МЭА у этого вида животных. Эти данные прямо свидетельствуют о том, что в механизме противолучевого эффекта МЭА у крыс гипотензия не имеет существенного значения. Сходные результаты получены в работе

[266]. У крыс МЭА в дозе 150 *мг/кг* не влиял на уровень АД, но в дозе 300 *мг/кг* вызывал увеличение АД до 160 *мм рт. ст.* Было найдено, что у крыс цистамин уже в дозе 25 *мг/кг* вызывает гипотензию. Снижение давления при введении МЭА обнаружили от дозы вещества в 3—5 раз большей. Если АД снижалось гистамином, брадикинином или декстраном, то последующая инъекция цистамина в дозе до 250 *мг/кг* не вызывала изменений АД [232].

В. И. Кузнецовым [41] проведено подробное исследование гемодинамики у собак при введении цистамина в дозе 30 *мг/кг*. Через 30 *мин* после введения препарата максимальное АД снижалось на 10—15 *мм рт. ст.* Боковое систолическое минимальное и среднее динамическое давление не изменялось. Величина гемодинамического удара уменьшалась на 10—15 *мм рт. ст.*, частота сердечных сокращений не изменялась. Восстановление АД до исходного уровня происходило через 2 *ч* с последующим снижением и возвращением к норме только через 24—48 *ч*. Тонус сосудов эластического типа не изменялся в течение 1 *ч* после введения препарата; снижение тонуса сосудов начиналось через 2—3 *ч* с одновременным снижением периферического сопротивления и увеличением систолического и минутного объема крови на 10—15%.

Показано, что внутривенное введение цистамина в дозах 10—40 *мг/кг* увеличивает систолический объем сердца на 10—75% без изменения частоты пульса [144]. Введение препарата в дозе 50 *мг/кг* внутривенно вызывает тахикардию и увеличение минутного объема крови на 20—50% у ненаркотизированных собак [22]. Гипотензивный эффект цистамина у собак сохраняется и при введении вещества в желудок [41].

Перерезка блуждающих нервов в области шеи после инъекции цистамина приводит к небольшому кратковременному снижению АД с последующим более выраженным его подъемом. Более длительное и глубокое снижение АД от цистамина наблюдается при денервации каротидных синусов. Прессорные синокаротидные рефлексы цистамин не изменяет [48, 229]. Гипотензивный эффект цистамина наблюдается и у спинальных кошек [265].

Имеющиеся в литературе данные о значении атропинизации в эффекте цистамина, так же как и МЭА, не однозначны [54, 229]. Антигистаминные препараты при введении до цистамина значительно уменьшают величину цистаминовой гипотензии, что указывает на роль гистамина в снижении АД от цистамина и подтверждает данные об увеличении образования гистамина в организме под влиянием цистамина и других дисульфидов [48, 229]. Однако у крыс роль высвобождения гистамина в гипотензивном эффекте цистамина, видимо, незначительна [41].

Цистамин обладает выраженными адренолитическими свойствами. При внутривенном введении крысам в дозе 100 *мг/кг*

он снижает или полностью предупреждает повышение АД, вызываемое адреналином [33]. У кошек адренолитический эффект цистамина проявляется в дозе 40—50 *мг/кг* [83], но у крыс он нивелируется компенсаторным увеличением выброса катехоламинов [233].

Как известно, основными факторами, определяющими величину АД, является состояние просвета крупных и особенно средних и мелких артерий, тонус артериол и прекапилляров. Этим вопросам посвящены некоторые работы. Так, найдено, что цистамин и МЭА расширяют сосуды изолированного уха кролика. Действие препаратов зависит от концентрации вещества в перфузионной жидкости [103, 275].

В работах [4, 5] обнаружено расширение сосудов малого круга при внутривенном введении кроликам МЭА и цистамина в дозе 75 *мг/кг*. При пропускании через сосуды кишечника или селезенки кошки цистамина в концентрации 10^{-4}—10^{-5} отмечено рефлекторное повышение АД, учащение дыхания и снижение его глубины [44]. После пропускания раствора новокаина через сосуды повторное применение цистамина не вызывало реакции со стороны АД. Введение цистамина в общий кровоток сопровождалось противоположными эффектами. На коронарные сосуды изолированного сердца кролика цистамин, в отличие от МЭА, существенного влияния не оказывает. Однако на сердечно-легочном препарате цистамин отчетливо расширял коронарные сосуды и сосуды изолированной лапы кошки [265].

Установлено, что МЭА блокирует инотропное и хронотропное действие адреналина на изолированное предсердие кролика и не влияет на его чувствительность к хлористому кальцию [276]. Адренолитическое действие цистамина на сосуды изолированного уха кролика продемонстрировано Д. А. Ильинским [33] и Т. И. Бачуриной [14].

Реакция сосудов различных областей организма животных на цистамин различна. Робберс [265] показал, что цистамин сужает сосуды кишечника, а капилляры брыжейки расширяет. На сосуды селезенки цистамин оказывает непостоянный эффект. К. Б. Тихонов [96] методом ангиографии установил сужение сосудов уха кролика после внутривенного введения цистамина. Сосуды подкожной клетчатки паховой области после кратковременного (1—2 *мин*) сужения в последующем значительно (в два раза) расширялись. У собак просвет бедренной артерии, глубокой артерии бедра, наружной мышечной артерии, подкожной и передней артерий голени изменялись разнозначно,— как в сторону увеличения, так и уменьшения. Лимфатические пути также расширяются, ток лимфы по ним увеличивается.

Т. И. Бачурина [15] показала, что прямое действие цистамина ($1:10^8$—$1:10^3$) на периферические сосуды после его введения в перфузионный ток изолированного уха кроликов проявляется

в сосудосуживающем эффекте, который усиливается с увеличением количества препарата в перфузионной жидкости. При внутривенном же введении вещества наблюдалась длительная спазмолитическая реакция, наступающая вслед за кратковременным сосудосуживающим действием. Цистамин уменьшал снижение объемной скорости перфузии, вызываемое адреналином ($1:10^7$), оказывая адренолитический и спазмолитический эффекты.

Частота сердечных сокращений под влиянием МЭА и цистамина, особенно в небольших дозах, изменяется незначительно [41, 265]. В серии специальных работ, посвященных этому вопросу, имеются сведения о выраженном влиянии аминотиолов на эти показатели. Установлено, что МЭА и цистамин оказывают двухфазное действие на изолированное сердце лягушки: возбуждение с последующим угнетением [16, 103, 150]. В очень высоких концентрациях (0,01—0,005) МЭА вызывает остановку сердца в диастоле, которая не предупреждается атропином и не снимается адреналином. В концентрации 10^{-3} препарат предупреждает ацетилхолиновую остановку изолированного сердца лягушки и угнетение деятельности сердца черепахи, вызываемое раздражением блуждающего нерва.

В отличие от МЭА, цистамин не оказывает возбуждающего действия на изолированное сердце лягушки, в концентрации 10^{-5} не вызывает существенного урежения ритма и снижения амплитуды сердечных сокращений. Угнетение сердечной деятельности наблюдается лишь при очень высокой концентрации вещества (10^{-2}), при которой сердце останавливается. Отмывание приводит к постоянному восстановлению сердечных сокращений. Атропин и адреналин не способны устранить остановки сердца от токсической дозы цистамина [85]. Отсутствие фазы возбуждения при действии цистамина на изолированное сердце лягушки Л. И. Танк правомерно объясняет отсутствием свободной SH-группы, которая в изолированном сердце, видимо, не может образоваться из дисульфидной, подобно тому как это происходит в целом организме.

В опытах В. А. Козлова и В. С. Шашкова [36] при изучении влияния аминотиолов на ритм сердечных сокращений у морских свинок цистамин в дозе 45 *мг/кг* вызывал учащение, а в дозах 125—150 *мг/кг* — резкое замедление ритма сердца. Дозы 80 и 100 *мг/кг* давали непостоянный эффект. Через 3—10 *мин* после инъекции 150 *мг/кг* цистамина и МПА частота сердечных сокращений снижалась с 250—320 до 180—200 в 1 *мин*. Максимальный эффект наблюдался через 20—30 *мин*, восстановление ритма происходило через 2,5—3 *ч*. Атропин снимал действие цистамина на сердце, димедрол уменьшал, а пилокарпин потенцировал этот эффект. На фоне действия адреналина цистамин и МПА в дозе 150 *мг/кг* вызывали обычное снижение частоты ритма сердца. Следовательно, по влиянию на частоту сердечных сокращений

у морских свинок цистамин напоминает холиномиметические вещества.

В то же время установлено, что МЭА оказывает слабый положительный инотропный эффект, который предотвращается введением веществ, блокирующих β-адренореактивные системы.

В опытах на сердечно-легочном препарате было показано, что цистамин в дозе 15 *мг/кг* на 30% увеличивает минутный объем крови. В условиях искусственной недостаточности сердечной деятельности, вызванной увеличением нагрузки, препарат в большей степени увеличивает работу сердца [265].

При внутривенном введении цистамина собакам в дозе 50 *мг/кг* минутный объем крови возрастает на 20—50% с развитием тахикардии [22], а в дозах 10—40 *мг/кг* увеличивается систолический объем сердца на 10—75% без изменения частоты пульса [144]. У наркотизированных собак цистамин в дозе 100 *мг/кг* вызывает брадикардию и снижение систолического объема крови [242].

В связи с высокой противолучевой активностью АЭТ, превышающей при облучении в сверхлетальных дозах радиозащитный эффект цистамина, серотонина и мексамина, в серии специальных работ изучалось действие этого препарата и некоторых его производных на функцию сердечно-сосудистой системы. Интерес к этому препарату, с точки зрения фармаколога, вызван и тем, что он оказывает противоположные эффекты по сравнению с препаратами цистеамин-цистаминовой группы.

В работе [220] внутривенное введение собакам 150 *мг/кг* АЭТ приводило к увеличению артериального давления в результате, вероятно, увеличения периферического сопротивления. После инъекции АЭТ миокард не реагировал на стимуляцию вагуса.

Введение атропина не изменяло реакции сердечно-сосудистой системы на АЭТ. Результаты, полученные в данной работе, суммированы в табл. 24.

Данные, полученные в другом исследовании [237], представлены в табл. 25. Эти исследования проводили на наркотизированных собаках, АЭТ вводили внутривенно в дозе 3,5 *мг/кг*.

Таблица 24

Влияние АЭТ на гемодинамику собак [220]

Гемодинамические показатели	Контроль	Опыт
Артериальное давление, *мм рт. ст.*	141	228
Сердечный выброс, *мл/мин/кг*	171	131
Ударный объем сердца, *мл*	13,8	10,1
Периферическое сопротивление, 10^{-3} *дин/сек/см*$^{-5}$	5,9	11,0
Объем циркулирующей плазмы, *мл/кг*	53	58,9

Таблица 25

Изменение гемодинамических показателей у собак при введении АЭТ [237]

Гемодинамические показатели	Контроль	Опыт
Минутный объем дыхания, *л/мин*	2	2,3
Артерио-венозная разница по содержанию O_2, об. %	3,1	4,4
Минутный объем сердца, *л/мин*	2,5	1,9
Ударный объем сердца, *мл*	27	21
Давление в бедренной артерии, *мм рт. ст.*	112	137
Давление в легочной артерии, *мм рт. ст.*	11,4	9,6
Работа правого желудочка, *кгм/мин*	0,4	0,25
Периферическое сопротивление, *дин*	3510	5732
Коронарный кровоток, *мл* на 100 *г* массы сердца в 1 *мин*	88	73
Ударный коронарный кровоток, *мл*	0,95	0,81

Мы привели только те показатели, изменение которых было, по данным авторов, статистически достоверным.

При приеме АЭТ внутрь в дозе 30 *мг/кг* артериальное давление у собак повышалось [41]. Максимальное давление увеличивалось у отдельных животных от 10—15 до 60—70 *мм рт. ст.* Величина гемодинамического удара достигала 70 *мм рт. ст.* Артериальное давление оставалось повышенным около 3 *ч.* Значительное увеличение артериального давления без заметного изменения частоты сердечных сокращений, систолического и минутного объема автор объясняет сужением артериол и прекапилляров. Общее периферическое сопротивление возрастало примерно на 30%. Было также обнаружено увеличение тонуса сосудов эластического типа (по скорости распространения пульсовой волны).

Из изотиурониевых производных помимо АЭТ наибольший интерес представляет этилизотиуроний (этирон). Этот препарат суживает сосуды изолированного уха кролика, при подкожном, внутримышечном или внутривенном введении в дозе 1 *мг/кг* у интактных собак вызывает длительное повышение АД, преимущественно минимального, с возвращением к исходному уровню через 2—3 *ч.* Гипертензия сопровождается выраженной брадикардией [25, 56, 58]. У наркотизированных кошек сосудосуживающее действие этирона проявляется при резком снижении АД, вызванном введением фармакологических веществ и при децеребрации. Сосудосуживающий эффект этирона, по данным указанных авторов, обусловлен его непосредственным действием на стенку сосудов. 3-Аминопропилизотиуроний, 2-аминотиазолин оказывают на АД также двухфазное действие, 4-аминобутилизотиуроний вызывает гипотензивный эффект, а 3-аминопропил-N-метилизотиуроний повышает АД [58, 151, 154].

У кошек под тиопенталовым наркозом внутривенное введение АЭТ в дозе 5 *мг/кг* вызывало кратковременное снижение давления и угнетение дыхания. При увеличении дозы до 150 *мг/кг* кошки погибали при явлениях резкого падения давления и остановки дыхания. Подкожное введение АЭТ в этой дозе не вызывало заметных изменений давления и дыхания. Предварительное введение атропина ослабляло гипотензивное действие АЭТ, цитизин и гексоний не изменяли реакцию на АЭТ. На фоне действия АЭТ сохранялся гипотензивный эффект, вызываемый раздражением преганглионарного волокна блуждающего нерва [70].

Аналогичные результаты получены в другой работе [153]. Малая доза АЭТ (2,5 *мг/кг* внутривенно) вызывала у кошек гипотензию, брадикардию и апноэ. Эти реакции исключались при перерезке вагуса. Атропинизация предотвращала снижение давления и брадикардию, но не апноэ. При большой дозе, близкой к летальной (25 *мг/кг*), изменение давления было двухфазным, после первоначального падения и быстрого возвращения к норме происходило значительное увеличение давления.

По данным работы [77], после перерезки блуждающего нерва на шее АЭТ не вызывал остановки дыхания и брадикардии, гипотензивная реакция полностью предупреждалась не во всех случаях. Предварительное введение атропина предупреждало или ослабляло лишь гипотензию и брадикардию, но не апноэ.

Было исследовано действие АЭТ на наркотизированных крысах при внутрибрюшинном введении в дозах от 50 до 500 *мг/кг*. При дозах от 50 до 200 *мг/кг* АЭТ оказывал только гипотензивное действие, при увеличении дозы до 300 *мг/кг* длительность гипотензивной фазы сокращалась до 10—15 *мин*, повышение давления при дозе 300 *мг/кг* было незначительным. В дозах 400 и 500 *мг/кг* АЭТ оказывал только гипертензивное действие [266]. Леконт и Бак [233 а] изучали влияние 2-меркаптоэтилгуанидина на гемодинамику у крыс. При введении препарата в малых дозах (2,5—10 *мг/кг*) артериальное давление повышалось пропорционально дозе. В больших дозах (10—100 *мг/кг*) введение МЭГ вызывало падение АД и брадикардию, затем следовал подъем давления и вторичное уменьшение давления. Вызываемое МЭГ повышение давления не снималось ганглиоблокаторами и адренолитиками. Авторы полагают, что нет корреляции между радиозащитным действием протекторов и их влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Фармакологические свойства гомологов и производных АЭТ см. в работе [154].

Фармакологический анализ влияния протекторов и роли фармакологических реакций в механизме их защитного действия от радиации осложнен тем, что в большинстве исследований фарма-

кологический и защитный эффекты изучали на разных видах животных. Причем совершенно отсутствовали, а для ряда групп противолучевых веществ отсутствуют и до настоящего времени сведения о фармакологических эффектах протекторов у мышей. А как известно, большинство радиобиологических исследований проведено и проводится именно на этих животных.

Этот пробел частично восполнили Ди Стефано и сотр. [152]. Авторы, использовав тонкие методические приемы, смогли одновременно регистрировать у мышей и ряд функций под воздействием цистеамина, АЭТ и различных его производных. Регистрировали артериальное давление в сонной артерии, дыхание и тонус кишечника. Вещества вводили внутривенно и внутрибрюшинно через фиксированные полиэтиленовые трубки. В этих опытах удалось установить, что все исследованные вещества (цистеамин, АЭТ, АПТ, АМПТ) в дозах, оказывающих радиозащитное действие, значительно повышали артериальное кровяное давление. Стимулирующее действие на кишечник было сильнее выражено у АПТ, чем у АЭТ. На дыхание эти вещества существенного влияния не оказывали. Радиозащитная доза АМПТ (300 *мг/кг*) также повышала уровень артериального кровяного давления, оказывала преходящее тормозящее действие на кишечник, на дыхание влияния не оказывала. В отличие от других видов животных, цистеамин (200 *мг/кг*) у мышей также повышал артериальное кровяное давление в течение 50 *мин*, незначительно влиял на тонус кишечника и вызывал непостоянное угнетение дыхания.

Неэффективные при облучении производные изотиурония в дозах от 50 до 300 *мг/кг* вызывали глубокую гипотонию.

Препараты, оказывающие гипертензивный эффект у мышей, не изменяли частоты сердечных сокращений и пульсового давления. Авторы склонны отнести гипертензивный эффект указанных веществ за счет прямого сосудосуживающего действия и, таким образом, рассматривать механизм их защитного действия с позиций тканевой гипоксии.

Под влиянием АЭТ, по данным работы [220], объем циркулирующей крови увеличивается.

Увеличение показателей гематокрита (сгущение крови) после введения МЭА и цистамина найдено рядом авторов [1, 151, 199, 242]. Эти данные подтвердили Ю. Ю. Осипов и В. С. Шашков [60], которые показали, что через 30 *мин* и 2 *ч* после внутрибрюшинного введения белым крысам цистамина наблюдается существенное сгущение крови. АЭТ не вызывал достоверных изменений показателя гематокрита.

Из эффективных серусодержащих радиопротекторов фармакологические свойства мало изучены у цистафоса (мононатриевая соль β-меркаптоаминоэтилтиофосфорной кислоты). Подробных данных по фармакологии новых высокоэффективных радиопротекторов — производных тиосерной, тиофосфорной кислот

и тиазолидинов — в доступной нам литературе мы не обнаружили.

Исследование состояния периферического кровообращения с помощью косвенных методов (распределение нейтрального красного и величина вызванной кровопотери у мышей) показало, что цистафос, в отличие от цистамина, в значительно меньшей степени изменял величину кровопотери и распределение красителя. Это дало основание сделать вывод о малой фармакологической активности вещества [2, 3].

Более конкретный и детальный анализ фармакологических свойств цистафоса был проведен В. С. Шашковым на кафедре фармакологии 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова совместно с А. А. Пыхтиной, А. В. Зия и Л. В. Юрченковой в опытах на мышах (токсичность), крысах и собаках в сравнении с цистамином и АЭТ. При анализе данных, представленных в табл. 26, видно, что у подопытных животных

Таблица 26

Сравнительное влияние радиозащитных веществ на кровяное давление у животных (средние данные из 5—8 опытов)

Вид животных	Вещество	Доза, *мг/кг*	Гипотензивный эффект, *мм рт. ст.*	Гипертензивный эффект, *мм рт. ст.*
Белые крысы	Цистамин	100	25,14±9,8	
	АЭТ	100		8,2±4,08
	Цистафос	300	22±4,8	
Кошки	Цистамин	50	84±3,05	
	АЭТ	25		22,3±4,4
	Цистафос	300		45,3±8,1
Собаки	Цистамин	50	89,33±1,94	
	АЭТ	50		33,3±1,94
	Цистафос	100	Практически не изменяется	
		200		
		300		

различных видов в большинстве случаев обнаруживалась однотипная реакция. От цистамина у всех животных наблюдали снижение кровяного давления, выраженное в большей степени у кошек и собак. Снижение уровня артериального кровяного давления под действием цистамина было преходящим и восстанавливалось через 10—30 *мин*. Во всяком случае фаза гипотензии от цистамина не являлась длительной. Однако снижение кровяного давления наступало быстро вслед за инъекцией препарата и достигало максимума через 30—60 *сек* с постепенным восстановлением.

АЭТ в вводимых дозах, наоборот, у всех животных повышал кровяное давление, более выраженно у кошек и собак. У кошек

повышению артериального кровяного давления предшествовала кратковременная гипотензивная фаза. У собак кровяное давление повышалось без гипотензивной фазы. Длительность гипертензивной реакции при ведении АЭТ в дозах, оказывающих радиозащитный эффект, составляла 15—20 *мин*. Максимальное повышение кровяного давления (пик гипертензии) наступало в течение нескольких секунд после введения с постепенной нормализацией.

Из изученных нами препаратов наименее фармакологически активным оказался цистафос. В опытах на крысах установлено, что цистафос в большой дозе (300 *мг/кг*) несколько снижал уровень артериального кровяного давления. Гипотензивный эффект цистафоса был кратковременным. У кошек это вещество в той же дозе повышало кровяное давление (в среднем на 45,3±8,1 *мм рт. ст.*) с нормализацией через 40 *мин*—1 *ч*. У собак цистафос в дозах 200—300 *мг/кг* практически не оказывал влияния на уровень артериального кровяного давления.

Таким образом, из приведенных результатов экспериментов можно сделать вывод о малой фармакологической активности препарата при введении животным вещества в радиозащитной дозе на состояние сердечно-сосудистой системы.

Влияние аминотиолов на кровообращение тесно связано с их действием на другие системы организма, и в первую очередь на дыхание.

Ряд сведений по этому вопросу приведен в предыдущих разделах. МЭА на дыхание, в зависимости от дозы вводимого препарата, оказывает двухфазное действие. У наркотизированных собак и кошек внутривенное введение 5—20 *мг/кг* МЭА не изменяет частоты и амплитуды дыхания [127], а 65—70 *мг/кг* усиливают дыхание. Доза 100—130 *мг/кг* вызывает угнетение дыхания и смерть от остановки дыхания после кратковременной фазы возбуждения [103, 127, 242]. Длительное искусственное дыхание не всегда спасало собак при введении летальных доз МЭА. У этих же животных дозы МЭА 20—50—60 *мг/кг* вызывают резкое возбуждение дыхания, часто с последующей задержкой, что, по всей вероятности, является следствием гипервентиляции легких [49, 79, 103]. Учащение ритма дыхания и увеличение амплитуды дыхательных движений сохраняется у децеребрированных кошек после введения МЭА в дозах 30—50—75—100 *мг/кг* [79]. После перерезки блуждающих нервов и денервации каротидных синусов возбуждающее действие МЭА на дыхание либо уменьшается [79], либо не изменяется [49]. Кратковременное возбуждение дыхания наблюдается и при перфузии изолированного каротидного синуса МЭА в концентрации 10^{-2}—10^{-5}, а также при введении препарата в позвоночную артерию [79]. Уменьшение возбуждающего действия МЭА на дыхание достигается предварительным введением гексония [78] или новокаина [153]. Оперативное нарушение целостности рефлекторных

путей и фармакологические воздействия указывает на рефлекторную природу действия МЭА на дыхание. Усиление возбуждающего эффекта МЭА при введении в позвоночную артерию свидетельствует и о наличии прямой стимуляции дыхательного центра.

В. И. Кузнецов и Л. И. Танк [42] полагают, что гибель животных при введении токсической дозы МЭА может быть следствием не только паралича дыхательного центра, но и нарушений гемодинамики, однако основной причиной гибели несомненно является паралич дыхательного центра.

При введении МЭА собакам внутрь в дозе 30 *мг/кг* изменений в ритме и глубине дыхания В. И. Кузнецов [41] не обнаружил.

Стимулирующий эффект цистамина у наркотизированных кошек [42] наблюдается от доз 1,5—10 *мг/кг*. В дозах 25—50 *мг/кг* у наркотизированных собак и кошек препарат вызывает резкое возбуждение дыхания с последующей задержкой. При внутривенном введении цистамина интактным кроликам в дозах 20—50 *мг/кг* наступало учащение дыхания и уменьшение глубины дыхательных движений, в части опытов — задержка дыхания на 5—15 *сек*. Перерезка блуждающих нервов почти не сказывалась на состоянии дыхания при введении цистамина. Денервация каротидных синусов полностью устраняла эффекты вещества на дыхание [47].

Анализ опытов, проведенных В. С. Шашковым на крысах, кошках и собаках совместно с А. А. Пыхтиной и др. в 1963—1970 гг., подтвердил закономерности влияния цистамина на дыхание, установленные приведенными выше авторами.

Изменения ритма и глубины дыхания при введении цистамина внутрь собакам не происходило [41]. Отсутствие эффекта цистамина на дыхание крыс при введении внутрь в дозах 200—300 *мг/кг* зарегистрировано и нами (В. С. Шашков, А. А. Пыхтина и др.). Аналогичные данные в опытах на наркотизированных кошках при введении цистамина в желудок или кишечник обнаружил ранее Робберс [265].

Таким образом, анализ литературных и собственных данных показывает, что возбуждение дыхания под влиянием цистамина также связано с возбуждением хеморецепторов каротидного синуса с последующим рефлекторным, а в случае токсических и сублетальных доз — и прямым влиянием на дыхательный центр. Отсутствие влияния препарата на дыхание при энтеральном введении логично объяснить медленным его всасыванием из ЖКТ. Сравнительно быстрая инактивация и активная экскреция вещества также препятствуют созданию концентрации вещества в крови, дающей фармакологический эффект. Этой точки зрения придерживаются многие авторы [4, 49, 71].

Характер действия АЭТ на дыхание животных отличается от влияния МЭА, цистамина и их производных. Уже в небольшой

дозе у наркотизированных кошек и собак АЭТ уменьшает амплитуду дыхательных движений вплоть до остановки дыхания с самостоятельным восстановлением через 2—3 *мин* [57, 153].

У кроликов дыхание восстанавливается только после искусственного дыхания [153]. Введение атропина не предупреждает фазы апноэ от АЭТ. Однако этого можно достичь введением новокаина, гексония, двусторонней перерезкой блуждающих нервов, денервацией каротидных синусов. Введение внутрь АЭТ (30 *мг/кг*) не оказывает существенного влияния на дыхание [41, 53].

У наркотизированных кошек АЭТ в дозе 50 *мг/кг* внутривенно учащает ритм дыхания, увеличивая амплитуду дыхательных движений.

Цистафос не оказывает влияния на дыхание крыс, кошек и собак.

Таким образом, на введение серусодержащих радиопротекторов реакции со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания наступают быстро и зависят от дозы препарата и вида животных. При малых дозах имеет место прямое действие на сосуды, частично связанное с адренолитическим действием, при средних преобладает рефлекторное с каротидных зон при гипотензии и симпатической иннервации в случае повышения АД. Для субтоксических доз, по мнению П. П. Саксонова [72], немаловажное значение приобретают центральное действие препаратов и их влияние на гормональный баланс и освобождение биогенных аминов.

Как видно из изложенного материала, МЭА, цистамин и, в меньшей степени, цистафос (крысы, кошки) снижают АД, не влияя в выраженной степени на работу сердца. Цистамин расширяет мелкие сосуды и снижает периферическое артериальное сопротивление крови с одновременным уменьшением объема циркулирующей крови без изменения частоты сердечных сокращений. АЭТ повышает АД, не изменяя объема циркулирующей плазмы, систолического объема сердца, с увеличением объема циркулирующей крови.

Гемодинамические изменения, вызываемые этими веществами, в основном, вероятно, зависят от изменения просвета мелких кровеносных сосудов. Изменение дыхания после введения серусодержащих радиопротекторов носит рефлекторный характер, угнетение и остановка дыхания от больших доз препаратов обусловлены угнетением и параличом дыхательного центра.

Имеющиеся в литературе противоречия относительно механизма действия аминотиолов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы можно частично объяснить фазностью их влияния на физиологические функции организма, зависимостью длительности и интенсивности отдельных фаз от дозы вещества. Все это напоминает действие адреналина на гемодинамику.

Действие на центральную и вегетативную нервную систему. Сведения об участии нервной системы в реализации защитного эффекта противолучевых средств ограниченны и противоречивы [6—8, 47, 51, 159, 221, 228].

Следует подчеркнуть, что в последние годы наметилась тенденция к пересмотру взглядов о роли ЦНС в механизмах радиочувствительности, несмотря на то, что существуют достаточно веские доказательства в пользу ее радиорезистентности. Известно, что сама по себе нервная ткань исключительно радиорезистентна. Чувствительность же ЦНС к радиации связывается с афферентными импульсами от рецепторов радиочувствительных тканей. Поэтому изменения в ЦНС при облучении рассматриваются как косвенные, неспецифические.

Показано, что удаление коры головного мозга и близлежащих подкорковых областей не отражается на тяжести и исходе лучевой болезни у мышей и не влияет на эффективность радиопротекторов. Перерезка спинного мозга и симпатических стволов не сказывается на защитном действии цистамина при облучении животных.

МЭА не оказывает защитного эффекта при его субокципитальном введении белым мышам [82].

Все наиболее эффективные противолучевые серусодержащие вещества (МЭА, цистамин, АЭТ и их пропильные аналоги) оказывают возбуждающее или угнетающее действие на ЦНС в зависимости от вводимой дозы и времени, прошедшего после введения. В радиозащитной дозе все серусодержащие противолучевые препараты оказывают седативный эффект и угнетение двигательной активности.

Снижение процессов возбуждения в коре головного мозга отчетливо проявляется при введении МЭА крысам в дозах 1—5 *мг/кг* [6, 7]. При этом обнаруживается снижение возбудимости в подкорковой области. В дозах 7—15 *мг/кг* препарат вызывает запредельное торможение. Угнетение же рефлекторной функции спинного мозга наступает при инъекции больших доз вещества (75—100 *мг/кг*), что выражается в снижении величины и удлинении времени рефлексов [13]. Дальнейшее увеличение дозы МЭА (до субтоксических и токсических количеств) сопровождается угнетением двигательной активности, а затем развитием судорог.

Удлинение скрытого времени сгибательного рефлекса у кроликов наступает при введении 70—100 *мг/кг* МЭА [6], а скрытого периода рефлекса Тюрка у спинальных лягушек — при дозах 300—900 *мг/кг* [103]. Аналогичные реакции у животных обнаружены и при применении других серусодержащих радиопротекторов [50, 153, 154].

Состояние работоспособности экспериментальных животных при введении цистамина изучено А. М. Сташковым [80].

Электрофизиологические эксперименты показали, что внутримышечное введение кошкам цистамина в дозе 100 *мг/кг* вызывает уменьшение выраженности быстрых ритмов в ретикулярной формации среднего мозга, а также Δ- и β_1-волн сенсомоторной области коры головного мозга. Профилактическое применение препарата перед общим рентгеновским облучением животных в дозе 600 *р* снижает выраженность изменений биоэлектрической активности, наблюдаемых после облучения во всех изученных областях, за исключением ретикулярной формации среднего мозга [29].

Препараты этой группы уменьшают условнорефлекторную деятельность животных уже при введении малых доз (4—5 *мг/кг*), не оказывающих защитного эффекта [6, 13], дозы 20—50 *мг/кг* вызывают раннее угасание ориентировочной реакции, а доза 100 *мг/кг* — ее угнетение [75]. Это, по-видимому, связано с тем, что МЭА, цистамин и другие вещества, блокируя элементы ретикулярной формации, не только уменьшают ее активирующее влияние на кору мозга, но и угнетают синаптическую передачу в коре.

Изучение суммационной способности мозга крыс показало, что цистамин уменьшает способность ЦНС суммировать подпороговые импульсы. Поскольку изменение суммационной способности ЦНС связывается с функциональной активностью среднего мозга и таламуса, эти данные позволяют полагать, что препараты угнетают указанные структуры головного мозга [75].

Цистамин и МЭА в дозах 50—100 *мг/кг* уменьшают время наступления ареколиновых судорог, увеличивают их интенсивность и длительность, но предотвращают возникновение судорог, обусловленных введением никотина и коразола. Токсические эффекты стрихнина препараты уменьшают [75].

Эти данные с учетом механизмов судорожного действия ареколина, коразола и стрихнина свидетельствуют о том, что аминотиолы обладают центральным М-холиномиметическим эффектом, повышают суммационную способность подкорковых образований головного мозга и угнетают Н-холинореактивные системы спинного мозга.

Об угнетающем действии серусодержащих радиопротекторов на ЦНС свидетельствуют и данные по потенцированию снотворных эффектов наркотических веществ [75].

Аминотиолы оказывают непосредственное влияние и на периферические отделы нервной системы. В защитных или близких к ним дозах они повышают чувствительность хеморецепторов [75, 78, 79], нарушают межсинаптическую передачу импульсов [76, 103, 146, 150, 153, 154], изменяют чувствительность нервных структур к ацетилхолину, гистамину, хлористому барию [44а, 73, 86].

Приведенные данные свидетельствуют о сложных и многообразных эффектах серусодержащих радиопротекторов на функ-

цию различных отделов центральной и вегетативной нервной системы.

Безусловно, что выраженные изменения в центральной и периферической нервной системе, наступающие после введения препаратов в организм, играют определенную роль в их фармакодинамике.

Однако анализ имеющихся в этом направлении работ не позволяет установить корреляцию между радиозащитным эффектом и выраженностью действия серусодержащих препаратов на центральную и вегетативную нервную систему, так как нет прямых доказательств в пользу ведущей роли ЦНС в механизмах их радиозащитной активности. Поэтому физиологические эффекты со стороны центральной и вегетативной нервной системы, возникающие при введении серусодержащих радиопротекторов, можно расценивать как побочные, неспецифические.

Влияние на желудочно-кишечный тракт, почки и диурез. Цистамин, МЭА, АЭТ и их пропильные аналоги при энтеральном и парентеральном введении у собак, кошек и обезьян вызывают обильное слюнотечение, рвоту и диарею [50, 121, 256]. Аналогичные эффекты возможны и у человека [42, 79, 71]. Диарея с примесью крови у собак наблюдается при введении большой дозы цистамина (120 *мг/кг*) через фистулу в просвет тонкого кишечника и в прямую кишку в виде клизм и свечей в дозах 130—160 *мг/кг*, когда проявляется местнораздражающее действие препарата [85].

Аналогичный эффект установлен и в части опытов на 75 собаках через 1,5—2 *ч* после внутривенного введения препарата [242].

Очевидно, что появление крови в каловых массах является результатом влияния вещества на сосуды, особенно капилляры кишечника, и их проницаемость.

Рвотное действие цистамина зависит от дозы цистамина, скорости и пути введения вещества. При внутривенном введении в дозах 55—125 *мг/кг* рвота у собак наступает быстро, в течение 1 *мин*. Ее удается избежать при очень медленном введении вещества [85]. В условиях введения в желудок цистамин переносится собаками без рвотного акта и его предвестников, если вводимая доза не превышает 30 *мг/кг*. Препарат в дозе 50 *мг/кг* вызывает рвоту у части, а в дозах 100—120 *мг/кг* — у всех животных. Рвота в случае энтерального введения цистамина наступает через 30—60 *мин* с отказом от корма в течение суток.

Рвотное действие цистамина изменяется мало или совсем не изменяется при его введении в капсулах с обволакивающими или анестезирующими веществами. Этот эффект снижается аминазином, оказывающим центральное противорвотное действие, и, в меньшей степени, пиридоксином.

Обезьяны переносят значительно большие количества цистамина и АЭТ, чем собаки. Дозы 400 *мг/кг* цистамина и 125 *мг/кг* АЭТ при введении через зонд в желудок не вызывают у них рвоты. При попадании же этих веществ на слизистую оболочку полости рта рвота появляется немедленно [85].

Таким образом, рвотное действие серусодержащих радиопротекторов обусловлено как центральным, так и рефлекторным действием в результате раздражения рецепторов слизистой оболочки полости рта и ЖКТ. В рвотном действии цистамина и АЭТ у обезьян большое значение имеют рефлексы с рецепторов полости рта, когда попадание даже небольшого количества препарата вызывает немедленную рвоту. Быстрое наступление рвоты при внутривенном введении цистамина, отсутствие эффекта местноанестезирующих и обволакивающих средств указывают на ведущее значение возбуждения рвотного центра в механизме этого эффекта.

У животных, не способных к рвотному акту (мыши, крысы), большие дозы аминотиолов вызывают замедление двигательной активности ЖКТ при любых путях введения препарата в организм [42], у обезьян, собак и кошек — усиление перистальтики.

На мышечные элементы изолированного кишечника животных МЭА оказывает двухфазное действие. Малые концентрации возбуждают, а большие угнетают двигательную активность кишечника. Атропин ослабляет возбуждение кишечника, вызванное МЭА, что свидетельствует о холинэргической природе возбуждающей фазы действия препарата на кишечник. Обнаруженный антагонизм МЭА с гистамином и хлористым барием свидетельствует и о прямом влиянии вещества на мышечную ткань [103].

У кроликов in situ МЭА при внутривенной инъекции (50 *мг/кг*) угнетает двигательную активность кишечника. У кошек небольшая доза препарата (до 10 *мг/кг*) несколько повышает тонус и усиливает перистальтику с последующим ее ослаблением. Доза 50 *мг/кг* вызывает при этом резкое усиление двигательной активности.

Цистамин повышает тонус изолированной кишки кролика. Перистальтика усиливается только при применении больших концентраций вещества [86]. Препарат предупреждает, а также уменьшает или снимает развившееся действие на кишку ацетилхолина, адреналина, гистамина, пилокарпина и хлористого бария [33, 43, 230]. Это дает основание полагать, что в основе действия цистамина на мускулатуру кишечника следует усматривать его прямое влияние на структуры, ответственные за сократительную функцию.

У мышей и крыс МЭА, цистамин и цистафос при парентеральном и энтеральном введении в радиозащитных дозах замедляют или полностью прекращают моторно-эвакуаторную

функцию ЖКТ в течение 3—4 *ч*. У крыс этот эффект наиболее выражен и сохраняется до 48 *ч* [32, 72, 86].

Внутривенное введение цистамина собакам в дозах 10—60 *мг/кг* также замедляет моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ [72].

АЭТ при внутривенном введении кроликам и кошкам вызывает усиление сократительной активности кишечника [49, 56, 153, 154]. Это действие АЭТ предупреждается атропином. Ваготомия не влияет на стимулирующий эффект АЭТ в отношении функции ЖКТ. Следовательно, возбуждение двигательной активности под влиянием АЭТ связано с его прямым действием на холинореактивные структуры.

Внутримышечное введение цистафоса в дозе 180 *мг/кг* нарушает моторно-эвакуаторную деятельность желудка у обезьян. Препарат вызывает немедленный спазм пилорического и антрального отделов желудка. Двигательная активность кишечника при этом несколько повышается. Резких изменений эвакуаторной деятельности толстого кишечника не наблюдается, за исключением незначительного снижения тонуса [32]. При введении вещества в желудок спастический эффект наступает позже (через 1 *ч*), с началом эвакуации — через 4 *ч*.

Изучение влияния серусодержащих радиопротекторов на секреторную функцию ЖКТ показало, что цистамин и цистафос у мышей вызывают увеличение накопления жидкости в желудке [32]. У собак при внутривенном введении цистамина в дозе 30 *мг/кг* возникает усиление деятельности секретирующих желез ЖКТ и секреции покоящихся. При этом выделяется секрет, содержащий меньше ферментов, кислоты и бикарбонатов. Одновременно наблюдается усиление лимфообразования. Денервация и атропинизация не оказывают существенного влияния на секрецию слюнных и желудочных желез при инъекции цистамина. Это дает основание считать, что цистамин оказывает преимущественное прямое действие на железистый аппарат ЖКТ [20].

Гиперсекреция с появлением «феномена слизи» в желудке наблюдается у обезьян при энтеральном и парентеральном введении цистафоса [32]. Введение цистамина перед облучением нормализует секреторную функцию ЖКТ собак [59].

Серусодержащие протекторы при любом способе введения усиливают саливацию у животных, которая является компонентом предрвотного состояния у собак и обезьян [42, 49]. Слюнотечение отмечается и у грызунов (мыши, крысы, кролики), у которых, как известно, рвотный акт отсутствует. Можно полагать, что усиление саливации связано как с рефлекторным, так и с прямым действием препаратов на железы слизистой полости рта.

Всем серусодержащим радиопротекторам свойственно антидиуретическое действие, которое проявляется у мышей, крыс

и собак [55, 56, 85, 103]. Так, у контрольных животных 60—75% воды, введенной в организм, выделяется в первые 2—3 *ч*. При введении радиопротекторов за этот период выводится лишь незначительное количество мочи (5—7%). Антидиуретический эффект препаратов проявляется как при парентеральной инъекции, так и при введении в желудок через зонд (у грызунов). Наименьшим антидиуретическим действием обладает АЭТ по сравнению с МЭА, цистамином и их производными.

Через 5—6 *ч* после внутрибрюшинного введения цистамина объем мочи у подопытных животных превышает уровень контроля, по-видимому, вследствие компенсаторной полиурии.

У собак и человека серусодержащие препараты в дозах, не вызывающих токсических проявлений, антидиуретическим действием не обладают [42, 46, 50].

Изучение функции почек у собак через 2, 4, 6 и 24 *ч* после введения цистамина внутрь в дозе 50 *мг/кг* показало, что под влиянием препарата снижается клубочковая фильтрация жидкости, что приводит к уменьшению диуреза. Реабсорбция не изменяется. Увеличивается выведение хлоридов и мочевины в меньшем объеме жидкости. Нормализация указанных показателей происходит через 24 *ч* [42].

Механизм антидиуретического действия серусодержащих радиопротекторов не выяснен. Уменьшение клубочковой фильтрации от цистамина можно частично объяснить снижением почечного кровотока, развивающегося вследствие стойкой гипотонии. Однако вряд ли его можно отнести только за счет изменения гемодинамики и проницаемости, так как антидиуретическим эффектом обладают препараты с выраженным гипотензивным (МЭА, цистамин) и гипертензивным (АЭТ) действием. Возможно, что антидиуретическое действие радиопротекторов зависит от их влияния на секрецию гормонов системы гипофиз — надпочечники, хотя прямых экспериментальных данных в пользу такого предположения в литературе не имеется.

По-видимому, антидиуретическое действие серусодержащих радиопротекторов не имеет прямого отношения к механизму их радиозащитной активности, поскольку не установлено четкой корреляции между величиной радиозащитного эффекта и антидиуретическим действием. Примером отсутствия такой корреляции могут служить АЭТ и его производные, которые обладают высоким радиозащитным действием и незначительным антидиуретическим эффектом.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Вопрос о механизме радиозащитного действия аминотиолов и родственных соединений чрезвычайно сложен и не решен по сей день. Поскольку исторически эти соединения явились первым и наиболее изученным классом радиопротекторов, взгляды

на механизм их РЗА менялись в зависимости от господствующих в то или иное время общих радиобиологических представлений: прямое и косвенное действие радиации, кислородный эффект и т. д. Прекрасное рассмотрение всех этих сложных вопросов мы находим в монографиях Бака [12] и Л. Х. Эйдуса [108]. Поэтому ниже мы остановимся лишь на последних работах в этой области.

Защита как результат перехвата радикалов — продуктов радиолиза воды Эти представления покоятся на так называемом косвенном действии радиации, когда поражение жизненно важных макромолекул обусловлено действием продуктов радиолиза воды — в первую очередь гидратированного электрона (сильный восстановитель) и радикала HO· (сильный окислитель). Хотя аминотиолы и могут эффективно взаимодействовать с этими чрезвычайно химически активными частицами, пространственное распределение последних делает мало вероятным участие данного процесса в механизме защиты живых существ от ионизирующего излучения.

Защита как результат межмолекулярной миграции энергии и заряда. Миграция энергии (внутримолекулярная и межмолекулярная) в случае радиационного поражения макромолекул — бесспорный факт. Также не подлежит сомнению, что аминотиолы, по крайней мере в радиационно-химических опытах, способны осуществлять этот миграционный процесс в случае ДНК и РНК. Таким образом, с учетом способности аминотиолов проникать в ядро клетки этот механизм должен быть предметом детального изучения с целью определить его реальный вклад в фармакохимическую защиту организма [следует указать, что, видимо, и индолилалкиламины (см. ниже) могут принимать активное участие в аналогичных миграционных процессах].

Кислородный эффект. Кислородный эффект — универсальное радиационно-химическое явление. Он, видимо, играет значительную роль в механизме защиты млекопитающих индолилалкиламинами, арилалкиламинами, гистамином, ацетилхолином, хотя, конечно, не является единственным определяющим фактором даже в этих случаях. Его значение в механизме действия, по крайней мере большинства аминотиолов, незначительно.

Биохимические механизмы. Гипотеза «смешанных дисульфидов» Элдьярна и Пила в ее первоначальном виде уже не может рассматриваться как самостоятельное объяснение механизма действия аминотиолов. Однако она вошла как составной элемент в представления, развиваемые Е. Ф. Романцевым и его школой.

Наиболее приемлемой теорией радиозащитного действия аминотиолов является гипотеза «биохимического шока», развитая Баком и следующим образом изложенная в его известной монографии [12]:

«Когда организм млекопитающего внезапно наполняется большими количествами тиолового и дисульфидного протектора, в нем происходит серия событий.

1. В течение нескольких минут основная масса введенного вещества связывается белками, резко нарушается внутриклеточное равновесие между свободными и связанными SH-группами, что тотчас же отражается на регуляции «восстановительного потенциала».

2. Связывание радиопротектора белками (а может быть, и другими веществами) внутриклеточных структур приводит к выделению ряда веществ (ферментов, глутатиона и т. п.).

3. В течение последующего часа (или часов) клетка медленно восстанавливает свое нормальное равновесное состояние.

Для первого события большое значение имеет образование смешанных дисульфидов, как показано Элдьярном и Пайлом; это необходимая предварительная реакция для второго события. Тиолы и дисульфиды, не обладающие радиозащитными свойствами, не способны индуцировать второе событие.

Само по себе связывание радиопротектора белком на молекулярном уровне имеет небольшое или вообще не имеет никакого значения для радиозащиты. Но оно важно для общей физиологии клетки, которая перестраивается в направлении большей радиоустойчивости.

Второе и третье события способствуют радиозащите, но каким образом — в настоящее время трудно точно определить».

Выяснению процессов, приводящих к биохимическому шоку, посвящены интересные исследования Е. Ф. Романцева и сотр. [67, 107, 179, 180]. Им удалось установить, что аминотиолы, обладающие РЗА, способны вызывать временное ингибирование ферментов, принимающих участие в биосинтезе предшественников ДНК в радиочувствительных тканях. В частности, было показано, что ингибирующее действие цистеина на тимидинкиназу связано с образованием смешанного дисульфида. В то же время неактивный как радиопротектор изоцистеин таких связей не образует и обладает слабым ингибирующим действием на указанный фермент.

Помимо гипотезы «биохимического шока» существует еще ряд представлений о возможных биохимических механизмах действия аминотиолов. Лангендорф [226, 227] считает, что защита аминотиолами, по-видимому, обусловлена их связыванием с рецепторами биологических мембран и активацией аденилциклазы, что приводит к увеличению количества циклического АМФ, мобилизующего многие системы, участвующие в повышении радиорезистентности. Э. Я. Граевский [28] и его школа [37, 89] особое значение придают повышению уровня свободных сульфгидрильных групп под действием аминотиолов. Е. Н. Гончаренко [26] указывает, что введение животным аминотиолов, обладающих выраженной РЗА, вызывает накопление в тканях

биогенных аминов: серотонина, гистамина, дофамина, а В. И. Кулинский [43] обращает внимание в аналогичной ситуации на пирокатехинамины.

По-видимому, необходим синтез всех этих представлений в единую биохимико-фармакологическую теорию, способную объяснить радиозащитное действие аминотиолов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остается рассмотреть теперь, насколько аминотиолы и другие серусодержащие соединения удовлетворяют требованиям, изложенным во введении (с. 10).

1. Существует большое число аминотиолов, пригодных для введения внутрь (цистамин, АЭТ, производные тиосерной и тиофосфорной кислот, особенно 2-меркаптоамидины). Следует, однако, указать, что большинство исследований при данном способе введения сделано на мышах и возможность переноса этих результатов на крупных лабораторных животных и человека требует серьезного изучения.

2. Последнее обстоятельство относится и к времени всасывания из кишечника. Есть данные, что некоторые из аминотиолов недостаточно быстро и полно всасываются из ЖКТ собак или вызывают рвотную реакцию.

3. Среди производных 2-меркаптоацетамидина имеются соединения с очень большой терапевтической широтой (к сожалению, эти данные получены только в опытах на мышах).

4. Вопрос об отрицательных побочных эффектах изучен для аминотиолов не очень подробно. Известно, что многие из них дают серьезные осложнения. Однако выполнение требования Томсона об отсутствии побочного действия у радиопротекторов любого класса едва ли возможно: чтобы обеспечить высокую защиту организма от действия ионизирующего излучения, радиопротектор, видимо, должен вызвать достаточно глубокие физиологические и биохимические изменения в организме. Таким образом, необходимо добиться, чтобы побочные действия радиопротектора были минимальными и, конечно, не угрожали жизни и не снижали существенно работоспособности человека.

5. Наличие кумулятивного действия для аминотиолов, особенно новых, высокоэффективных радиопротекторов, изучено мало.

6. Эффективность аминотиолов при фракционированном и пролонгированном облучении для новых аминотиоловых производных не изучена. Ранее полученные соединения (цистеамин, цистамин, АЭТ) в этих условиях, видимо, мало эффективны.

7. Возможность повторных введений аминотиолов через определенный промежуток времени при сохранении РЗА для некоторых препаратов (цистамин) доказана. Необходимо изучить в

этом отношении новые эффективные аминотиольные производные.

8. Принципиально доказана эффективность некоторых аминотиолов после облучения. Однако эти предварительные данные требуют уточнения.

9. Аминотиолы эффективны при облучении протонами высоких энергий и в меньшей степени — нейтронами.

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что самый первый и наиболее изученный класс радиопротекторов — аминотиолы — не утратил своего значения до настоящего времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Абатурова Е. А.** Тезисы докл. науч. конф. Центрального науч.-исслед. рентгено-радиологического ин-та по проблеме «Патогенез, клиника, терапия и профилактика лучевой болезни», Л., 1957, с. 75. (Центр. научно-исслед. рентгенорадиол. ин-т МЗ СССР).
2. **Айрапетян Г. М.** Материалы по изучению радиозащитных свойств мононатриевой соли β-аминоэтилтиофосфорной кислоты. Дис. М., 1964 (АМН СССР).
3. **Айрапетян Г. М., Жеребченко П. Г.** «Радиобиология», 1964, т. 4, с. 259.
4. **Амосов И. С.** Тезисы докл. 1-й научной сессии Ин-та мед. радиологии АМН СССР, Обнинск, 1965, с. 17 (Ин-т мед. радиол).
5. **Амосов И. С.** «Мед. радиол.», 1966, т. 11, № 6, с. 449.
6. **Арбузов С. Я.** «Вестн. АМН СССР», 1958, № 6, с. 10.
7. **Арбузов С. Я.** В сб.: «Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни», М., Медгиз, 1959, с. 185.
8. **Арбузов С. Я.** «Вестн. АМН СССР», 1962, № 3, с. 58.
9. **Арбузов С. Я., Базанов В. А., Некачалова И. Я. и др.** «Мед. радиол.», 1961, т. 6, № 5, с. 62.
10. **Арбузов С. Я., Барышников И. И., Генералов В. И.** В кн.: Труды Всесоюз. конф. по медицинской радиологии. Клиника и терапия лучевой болезни. М., Медгиз, 1957, с. 71.
11. **Арбузов С. Я., Барышников И. И., Генералов В. И. и др.** «Вестн. АМН СССР», 1962, № 10, с. 58.
12. **Бак З.** Химическая защита от ионизирующей радиации. Пер. с англ. Под ред. А. М. Кузина. М., Атомиздат, 1968.
13. **Барышников И. И., Генералов В. И., Мухин Е. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1956, т. 19, № 3, с. 53.
14. **Бачурина Т. И.** «Радиобиология», 1968, т. 8, с. 92.
15. **Бачурина Т. И.** Тезисы докл. на 2-й Всесоюз. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 246 (Ин-т биофизики МЗ СССР).
16. **Белай В. Е., Васильев П. В., Саксонов П. П.** «Фармакол. и токсикол.», 1960, т. 23, № 5, с. 450.
17. **Беленький М. Л.** Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Изд. 2. Л.. Медгиз, 1963.
18. **Белоконски И. С., Русанов А. Н., Новоселова Г. С., Щербань Э. И.** В кн.: Вопросы радиобиологии. Л., 1961, т. 4, с. 386 (Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. ин-т МЗ СССР).
19. **Белоконски И. С., Русев Г.** «Биофизика», 1959, вып. 4, с. 204.

19а. **Богатырев Г. П. и др.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 864.

20. **Бочарова М. А.** В сб.: Тезисы докл. на 2-й Всесоюз. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 12. (Ин-т биофизики МЗ СССР.)
21. **Бутомо Н. В.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1962, т. 141, с. 187.

22. **Бутомо Н. В., Кузнецов В. И.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1961, т. 130, с. 233 (ВМОЛА им. С. М. Кирова).
23. **Буянов В. Н.** Исследования в области серусодержащих производных индола. Дис., М., 1967 (МХТИ им. Д. И. Менделеева).
24. **Васин М. В., Антипов В. В., Суворов Н. Н. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 610.
24а. **Владимиров В. Г. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 415.
25. **Гикавый В. И.** Влияние этирона и его комбинации с гексонием на кровообращение и кислородный режим организма. Автореф. канд. дис. Кишинев, 1971.
26. **Гончаренко Е. Н.** Исследование механизмов повышенной устойчивости животных к действию ионизирующей радиации в условиях химической профилактики. Дис. М., 1973 (биофак МГУ им. М. В. Ломоносова).
27. **Городецкий А. А., Дубенко Р. Г., Пелькис П. С., Рябова Э. З.** В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., «Медицина», 1964, с. 179.
28. **Граевский Э. Я.** Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М., Атомиздат, 1969.
29. **Динер Л. Д., Мозжухин А. С.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 289.
30. **Дэгли С., Никольсон Д.** Метаболические пути. Пер. с англ. под ред. И. С. Кулаева, М., «Мир», 1973, с. 202.
31. **Жеребченко П. Г., Зильбер Ю. Д., Поспехова Г. П. и др.** «Радиобиология», 1968, т. 8, с. 582.
32. **Зейтунян К. А.** В сб.: Тезисы докл. на 2-й Всесоюзной конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 9. (Ин-т биофизики МЗ СССР).
33. **Ильинский Д. А.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1962, т 141, с. 169.
34. **Исупова Л. С., Иванов И. И., Яковлев В. Г.** В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине, т. 4, М., Медгиз, 1961, с. 184.
35. **Козлов В. А.** «Радиобиология», 1965, т. 5, с. 892.
36. **Козлов В. А., Шашков В. С.** «Фармакол. и токсикол.», 1968, т. 31, с. 424.
37. **Константинова М. М.** Исследование механизмов радиозащитного эффекта. Дис. М., 1971 (Ин-т биологии развития АН СССР).
38. **Костюковский Я. Л., Брук Ю. А., Павлова Л. В. и др.** «Журн. общ. химии», 1972, т. 42, с. 662.
39. **Костюковский Я. Л., Владимиров В. Г., Славачевская Н. М., Стрельников Ю. Г.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 778.
40. **Костюковский Я. Л., Владимиров В. Г., Стрельников Ю. Е., Славачевская Н. М.** «Радиобиология», 1971, т. 11, с. 141.
41. **Кузнецов В. И.** «Фармакол. и токсикол.», 1962, т. 25, с. 358.
42. **Кузнецов В. И., Танк Л. И.** Фармакология и клиническое применение аминотиолов. М., «Медицина», 1966.
42а. **Кулешова Н. Д.** β-Тиолактоны. Автореф. дис. М., 1963 (Ин-т элементоорганических соединений АН СССР).
43. **Кулинский В. И.** Обмен биогенных моноаминов у облученных животных и механизмы радиозащитного эффекта. Дис. М., 1970 (АМН СССР).
44. **Лапшин Н. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1968, т. 31, с. 97.
44а. **Лапшин Н. А.** В сб.: Тезисы докл. на 2-й Всесоюз. конф. по фармакологии противолучевых препаратов, М., 1972, с. 25. (Ин-т биофизики МЗ СССР).
45. **Майстер А.** Биохимия аминокислот. Пер. с англ. под ред. А. Е. Браунштейна. М., Изд-во иностр. лит., 1961, с. 268, 366.
46. **Михайлова Э. Г.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1962, т. 141, с. 108.
47. **Мозжухин А. С.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова», Л., 1962, т. 141, с. 55.
48. **Мозжухин А. С., Ильинский Д. А., Кузнецов В. И., Кушаковский М. С.** В кн.: Материалы IX Всесоюз. конф. фармакологов. Свердловск, 1961, с. 165 (Свердловский мед. ин-т МЗ РСФСР).
49. **Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю.** Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964.

50. **Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю., Танк Л. И.** Химическая профилактика острой лучевой болезни. Л., Медгиз, 1961.
51. **Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю., Славачевская Н. М., Танк Л. И.** В сб.: Тезисы докл. IX Всесоюз. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Минск, Изд-во АН БССР, 1959, с. 180.
52. **Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю., Славачевская Н. М., Танк Л. И.** В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., «Медицина», 1964, с. 170.
53. **Мозжухин А. С., Рачинский Ф. Ю., Белай В. Е. и др.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1960, т. 116, с. 59.
54. **Мухин Е. А.** В сб.: Тезисы докл. конф. по проблеме приспособительных реакций. Л., 1958, с. 60 (ВМОЛА им. С. М. Кирова).
55. **Мухин Е. А.** «Мед. радиол.», 1959, т. 4, № 9, с. 29.
56. **Мухин Е. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1960, т. 23, с. 472.
57. **Мухин Е. А.** Материалы по фармакологии изотиурониевых соединений. Автореф. докт. дис. Л., 1967.
58. **Мухин Е. А., Рачинский Ф. Ю.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1960, т. 116, с. 311.
58а. **Некрасова И. В. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 215.
59. **Некачалова И. Я.** В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни. М., Медгиз, 1960, с. 222.
60. **Осипов Ю. Ю., Шашков В. С.** «Фармакол. и токсикол.», 1971, т. 34, с. 564.
61. **Павлова Л. М., Бондарев Г. Н., Свердлов А. Г. и др.** «Радиобиология», 1972, т. 12, с. 671.
62. **Павлова Л. М., Бондарев Н. Н., Свердлов А. Г. и др.** «Вопр. мед. химии», 1973, т. 19, с. 22.
63. **Паршина Л. П., Линькова М. Г., Кильдишева О. В., Кнунянц И. Л.** «Изв. АН СССР, Сер. химии», 1970, с. 931.
64. **Рачинский Ф. Ю., Славачевская Н. М.** Химия аминотиолов и некоторых их производных, М.—Л., «Химия», 1965.
65. **Робев Ст.** «Докл. АН СССР», 1958, т. 121, с. 84.
66. **Робев Ст., Баев И., Панов М.** «Изв. Бълг. АН», 1966, т. 19, с. 1035.
67. **Романцев Е. Ф.** Радиация и химическая защита. Изд. 2. М., Атомиздат, 1968.
68. **Русанов А. М.** В кн.: Диагностика и лечение острых лучевых поражений, Женева, Изд-во ВОЗ, 1962, т. 130, с. 359.
69. **Русанов А. М.** «Тр. Центр. науч.-исслед. рентгено-радиол. ин-та», 1968, т. 6, с. 124.
70. **Русанов А. М., Новоселова Г. С.** «Фармакол. и токсикол.», 1965, т. 28, с. 81.
71. **Саксонов П. П., Антипов В. В., Давыдов Б. И.** Проблемы космической биологии. Т. 9. М., «Наука», 1968.
72. **Саксонов П. П., Черненко Г. Т.** «Фармакол. и токсикол.», 1959, т. 22, с. 550.
73. **Семенов Л. Ф.** Профилактика лучевой болезни в эксперименте. М.—Л., «Медицина», 1967.
74. **Сидоренко Е. Н., Суворов Н. Н., Виноград Л. Х. и др.** «Химия гетероциклич. соединений», 1974, № 10, с. 1371.
75. **Смайлене А. А.** Сравнительная фармакологическая характеристика алкилпроизводных цистеамина и цистамина, а также некоторых аминоалкилдисульфидов. Автореф. канд. дис. Каунас, 1970.
76. **Смирнов А. Д.** «Тр. ВМОЛА им. С. И. Кирова». Л., 1962, т. 141, с. 78.
77. **Смирнова С. М., Мухин Е. А.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1967, т. 178, с. 68.
78. **Смородинцева Г. И.** «Мед. радиол.», 1958, т. 3, № 3, с. 15.
79. **Смородинцева Г. И.** «Мед. радиол.», 1959, т. 4, № 7, с. 40.
80. **Сташков А. М.** «Фармакол. и токсикол.», 1965, т. 28, с. 347.
81. **Стрелков Р. Б.** «Фармакол. и токсикол.», 1968, т. 31, с. 98.
82. **Стрелков Р. Б., Парасочко Л. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1967, т. 30, с. 615.

83. **Стрельников Ю. Е.** «Фармакол. и токсикол.», 1963, т. 26, с. 732.
84. **Суворов Н. Н., Виноград Л. Х., Васин М. В., Минаева В. С.** «Химия гетероциклич. соединений». 1973, с. 1505.
85. **Танк Л. И.** Тезисы докл. IX Всесоюзной конф. фармакологов, Свердловск, 1961, с. 52 (Свердловский мед. ин-т МЗ РСФСР).
86. **Танк Л. И.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1962, т. 141, с. 237.
87. **Танк Л. И., Жеребченко П. Г., Стрельников П. Г., Юсипов В. Е.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 793.
88. **Танк Л. И., Кузнецов В. И.** «Мед. радиол.», 1964, т. 9, № 7, с. 56.
89. **Тарасенко А. Г.** Исследование роли тиолов в определении радиочувствительности биологических объектов. Дис. М., 1971 (МГУ им. М. В. Ломоносова).
90. **Тарасенко А. Г., Граевский Э. Я., Константинова М. М. и др.** «Докл. АН СССР», 1969, т. 187, с. 203.
91. **Титов А. В.** «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 11, с. 87.
92. **Титов А. В.** Метаболизм серусодержащих радиопротекторов. Автореф. докт. дис. Л., 1971.
93. **Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Вальдштейн Э. А.** Противолучевые средства. М.—Л., «Наука», 1964, с. 182.
94. **Тиунов Л. А., Мозжухин А. С., Танк Л. И., Васильев Г. А.** «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 11, с. 89.
95. **Тихомирова М. В., Яковлев В. Г., Климова Р. А.** «Радиобиология», 1971, т. 11, с. 533.
96. **Тихонов К. Б.** «Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова». Л., 1962, т. 141, с. 209.
97. **Томсон Дж.** Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Пер. с англ. Под ред. Е. Ф. Романцева. М., Атомиздат, 1964, с. 63.
98. **Торчинский Ю. М.** Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М., «Наука», 1971.
99. **Федосеев В. М.** Исследование в области химии биологически активных соединений, содержащих двухвалентную серу. Дис. М., 1973 (химфак МГУ им. М. В. Ломоносова).
100. **Федосеев В. М., Тарасенко А. Г., Мразек Л., Силаев А. Б.** «Докл. АН СССР», 1963, т. 148, с. 871.
101. **Федосеев В. М., Шалаева Г. Н., Першин В. М.** «Журн. общ. химии», 1968, т. 4, с. 1791.
102. Цит. по: **Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Парибок В. П.** Противолучевые средства. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1961, с. 20.
103. **Черненко Г. Т.** В кн.: Труды Всесоюз. конф. по медицинской радиологии. Клиника и терапия лучевой болезни. М., Медгиз, 1957, с. 77.
104. **Шалыгина О. Д.** Исследование в области синтеза серусодержащих производных триптамина и триптофана. Дис. М., 1972 (МХТИ им. Д. И. Менделеева).
105. **Шашков В. С., Васин М. В., Саксонов П. П., Козлов В. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1967, т. 30, с. 109.
106. **Шашков В. С., Федосеев В. М., Горелова Н. В. и др.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 123.
107. **Шереметьевская Т. Н., Филиппович И. В., Романцев Е. Ф.** «Вопр. мед. химии», 1970, т. 16, с. 437.
108. **Эйдус Л. Х.** Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений. М., Атомиздат, 1972.
109. **Элдьярн Л., Пил А.** В кн.: Механизмы радиобиологического эффекта. Пер. с англ. Под ред. А. В. Лебединского. М., Госатомиздат, 1962, с. 242.
110. **Яковлев В. Г.** Авт. свид. СССР 241420 («Бюл. изобрет.», № 14, с. 20, 1969).
111. **Яковлев В. Г., Иванов И. И.** «Мед. радиол.», 1958, т. 3, № 5, с. 14.
112. **Янг Л., Моу Дж.** Метаболизм соединений серы. Пер. с англ. Под ред. С. Я. Капланского. М., Изд-во иностр. лит., 1961.
113. **Ярмоненко С. П.** Противолучевая защита организма. М., Атомиздат, 1969.

114. **Ярмоненко С. П., Иванов В. Н.** «Радиобиология», 1968, т. 8, с. 725.
115. **Ярмоненко С. П., Овакимов В. Г., Палыга Г. Ф. и др.** «Радиобиология», 1965, т. 5, с. 423.
116. **Ярмоненко С. П., Палыга Г. Ф.** «Мед. радиол.», 1964, т. 9, № 3, с. 66
117. **Akerfeldt S.** Acta Chem. Scand., 1959, v. 13, p. 1479.
118. **Akerfeldt S.** Acta Chem. Scand., 1960, v. 14, p. 1980.
119. **Akerfeldt S.** Acta Chem. Scand., 1962, v. 16, p. 1897.
120. **Akerfeldt S., Rohnback C., Nelson A.** Radiat. Res., 1967, v. 31, p. 850.
121. **Alexander P., Bacq Z., Cousens S. e. a.** Radiat. Res., 1955, v. 2, p. 392
122. **Andrews J., Sneider S.** Amer. J. Roentgenol., 1959, v. 81, p. 485.
123. **Antoku S.** (1964), Цит. по [89].
124. **Arnaud G., Fantome M., Granger R. e. a.** Chim. Ther., 1969, v. 4, p. 136; C. A., 1969, v. 71, N 27774 h.
125. **Atkinson E., Handrick R., Bruni R., Grandulli F.** J. Med. Chem., 1965, v. 8, p. 29.
126. **Bacq Z.** Bull. Acad. Roy. Med. Belg., Vith ser., 1956, v. 21, p. 121.
127. **Bacq Z., Herve A., Lecomte J. e. a.** Arch. Intern. Physiol., 1951, v. 59, p. 442.
128. **Bacq Z., Ponlot R.** C. R. Soc. Biol., 1955, v. 149, p. 2012.
129. **Bauer L., Sandberg K.** J. Med. Chem., 1964, v. 7, p. 766.
130. **Bauer L., Welch T.** J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 4382.
131. **Beccari E., Bianchi C., Felder E.** Arzneim. Forsch., 1955, Bd 5, S. 421.
132. **Bellas M., Tulleen D., Field L.** J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 2591.
133. **Benson R., Michaelson S., Downs W. e. a.** Radiat. Res., 1961, v. 15, p. 561.
134. **Bourdais J.** Франц. пат. 1545887 (Chem. Abstr., 1970, v. 72, N 12562j).
135. **Bradford R., Shapira R., Doherty D.** Federat. Proc., 1957, v. 16, p. 157.
136. **Breccia A., Badiello R., Trenta A., Matti M.** Radiat. Res., 1969, v. 38, p. 483.
137. **Brois S.** Пат. США 3501557 (Chem. Abstr., 1970, v. 72, N 132040j).
138. **Carmack M., Kelley Ch.** J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 2171.
139. **Carmack M.. Kelley Ch., Harrison St.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 600.
140. **Carrol F., Wall M.** J. Pharm. Sci., 1970, v. 59, p. 1350.
141. **Cavallini D., Mondovi B., De Marco C.** Biochim. Biophys. Acta, 1955, v. 18, p. 122.
142. **Cershon H., Rodin R.** J. Med. Chem., 1965, v. 8, p. 864.
143. **Chapman W., Croncite E.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1950, v. 75, p. 318.
144. **Charlier R.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1954, v. 86, p. 290.
145. **Coffart M.** Arch. Intern. Physiol. Biochem., 1955, v. 63, p. 500.
146. **Coffart M., Della Bella D.** Arch. Intern. Physiol. Therap, 1954, v. 62, p. 455.
147. **Conway T., Shoeb A., Bauer L.** J. Pharmacol. Sci., 1968, v. 57, p. 455.
148. **Crenshaw R., Field L.** J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 175.
149. **Cronkite E., Chapman W., Brecher G.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1951, v. 76, p. 456.
150. **Della Bella D., Bacq Z.** Arch. Exptl Pathol. Pharmakol., 1953, Bd 219, S. 366.
151. **Di Stefano V., Korn P., Leary D.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1961, v. 134, p. 341.
152. **Di Stefano V., Klahn J., Leary D.** Radiat. Res., 1962, v. 17, p. 792.
153. **Di Stefano V., Leary D., Doherty D.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1956, v. 117, p. 425.
154. **Die Stefano V., Leary D., Little K.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, v. 126, p. 159.
155. **Dixon W., Mood A.** J. Amer. Stat. Assoc., 1948, v. 43, p. 109. Цит. по [97].
156. **Doherty D., Shapira D.** J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 1399.
157. **Doherty D., Burnett W., Shapira R.** Radiat. Res., 1957, v. 7, p. 13.
158. **Doherty D., Shapira R., Burnett W.** J. Amer. Chem. Soc., 1957, v. 79, p. 5667.

159. **Doull J., Du Bois K.** Federat. Proc., 1953, v. 12, p. 316.
160. **Eldjarn L., Nygaard O.** Arch. Intern. Physiol., 1954, v. 62, p. 476.
161. **Eldjarn L., Pihl A.** J. Biol. Chem., 1956, v. 223, p. 41.
162. **Elliot R., Piper J., Stringfellow C., Johnston T.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 595.
163. **Elliot R., Johnston T.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 253.
164. **Elliot R., Johnston T.** Ibid., p. 507.
165. **Fantome M., Poutraine P., Granger R.** Chim. Therap., 1970, v. 5, p. 312 (Chem. Abstr., 1971, v. 74, N 72447b).
166. **Fantome M., Poutraine P., Granger R. e. a.** Chim. Therap., 1970, v. 5, p. 327 (Chemical Abstracts, 1971, v. 74, N 72448c).
167. **Farmer P., Chun-Cheung Leung, Lui E.** J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 411.
168. **Ferris A., Le Roy Salerni O., Schutz B.** J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 391.
169. **Field L., Barbee R.** J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 1792.
170. **Field L., Ferretti A., Crenshaw R., Owen T.** J. Med. Chem., 1964, v. 7, p. 39.
171. **Field L., Ferretti A., Owen T.** J. Org. Chem., 1964, v. 29, p. 2378.
172. **Field L., Gilves P.** J. Med. Chem., 1970, v. 13, p. 317.
173. **Field L., Kim H.** J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 397.
174. **Field L., Kim H.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 312.
175. **Field L., Kim H., Bellas M.** J. Med. Chem., 1967, v. 10, p. 1166.
176. **Field L., Owen T., Grenshaw R. Bryan A.** J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 4414.
177. **Field L., Sweetman B., Bellas M.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 624.
178. **Fischer P., Goutier-Pirotte M.** Arch. Intern. Physiol., 1954, v. 62, p. 76.
179. **Filippovich I., Koshcheenko N., Romantzev E.** Biochem. Pharmacol., 1970, v. 19, p. 2533.
180. **Filippovich I., Kolesnikov E., Sheremetyevskaya T. e. a.** Biochem. Pharmacol., 1973, v. 22, p. 815.
181. **Foye W.** J. Pharm. Sci., 1969, v. 58, p. 283.
182. **Foye W.** In Burger's «Medicinal Chemistry», v. II, New York, 1970.
183. **Foye W., Kaufman J.** J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 1611.
184. **Foye W., Kaufman J.** J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 1614.
185. **Foye W., Kay D.** J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 345.
186. **Foye W., Zaim R.** J. Pharm. Sci., 1964, v. 53, p. 906.
187. **Foye W., Duvall R., Mickles J.** J. Pharm. Sci., 1962, v. 51, p. 168.
188. **Foye W., Hebb A., Mickles J.** J. Pharm. Sci., 1967, v. 56, p. 292.
189. **Foye W., Kay D., Amin F.** J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 1793.
190. **Foye W., Marshall J., Mickles J.** J. Pharm. Sci., 1963, v. 52, p. 406.
191. **Foye W., Mickles J., Boyce C.** J. Pharm. Sci., 1970, v. 59, p. 1348.
192. **Foye W., Mickles J., Duvall R., Marchall J.** J. Med. Chem., 1963, v. 6, p. 509.
193. **Fridinger T.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 1114.
194. **Goodman L., Christensen J.** J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 3823, 3827.
195. **Goodman L., Christensen J.** J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 158.
196. **Handrick R., Atkinson E.**, J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 558.
197. **Handrick R., Atkinson E., Granchelli F., Bruni R.** J. Med. Chem., 1965, v. 8, p. 762.
198. **Hansen B., Sörbo B.** Acta Radiol., 1961, v. 56, p. 141.
199. **Heiffer M., Mundy R., Mehlman B.** Radiat. Res., 1962, v. 16, p. 165.
200. **Holmberg B., Sörbo B.** Acta Chem. Scand., 1958, v. 12, p. 1990.
201. **Holmberg B., Sörbo B.** Nature, 1959, v. 183, p. 832.
202. **Hulse E.** Intern. J. Radiat. Biol., 1963, v. 6, p. 323.
203. **Irie H.** Strahlentherapie, 1959, Bd. 110, S. 456.
203a. **Ishii N. e. a.** Chem. Pharmac. Bull. (Japan), 1974, v. 22, p. 409.
204. **Jackson R., Bloch R.** J. Biol. Chem., 1936, v. 113, p. 135.
205. **Johnston T., Gallacher A.** J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 2452.
206. **Johnston T., Gallacher A.** J. Org. Chem., 1964, v. 29, p. 2442.
207. **Johnston T., Stringfellow C.** J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 921.
208. **Johnston T., Stringfellow C., Piper J.** J. Med. Chem., 1968, v. 11, p. 1256.

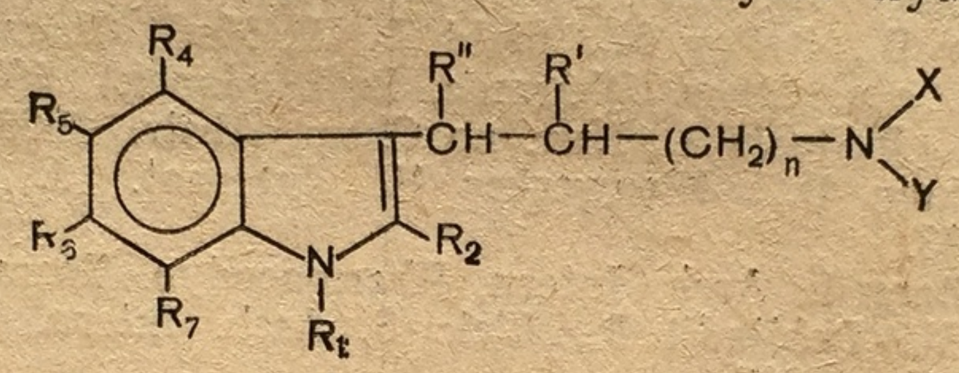
209. **Kaluszner A., Chermak P., Bergman E.** Radiat. Res., 1961, v. 14, p. 23.
210. **Kelley J., Herrington K., Ward S. e. a.** Cancer Res., 1967, v. 27, p. 137.
211. **Kelly M., Rall D., Trivers G. e. a.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1960, v. 129, p. 218.
212. **Khym J., Shapira R., Doherty D.** J. Amer. Chem. Soc., 1957, v. 79, p. 5663.
213. **Kimball A., Burnett W., Doherty D.** Radiat. Res., 1957, v. 7, p. 1.
214. **Klayman D., Gilmore W.** J. Med. Chem., 1964, v. 7, p. 823.
215. **Klayman D., Milne G.** J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 2349.
216. **Klayman D., Grenan M., Jacobus D.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 510.
217. **Klayman D., Grenan M., Jacobus D.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 723.
218. **Klayman D., Grenan M., Jacobus D.** J. Med. Chem., 1970, v. 13, p. 251.
219. **Klayman D., White J., Sweeney T.** J. Org. Chem., 1964, v. 29, p. 3737.
220. **Knott D., Overman R.** Amer. J. Physiol., 1961, v. 201, p. 677.
221. **Koch R., Melching H.** Med. Klinik, 1959, Bd 54, S. 1635.
222. **Koch R., Schwartze W.** Naunin-Schmiedebergs Arch. Exptl Pathol. and Pharmakol., 1955, Bd. 225, S. 428.
223. **Koch R., Schwartze W.** Arzneimitt-Forsch., 1957, Bd 7, S. 576.
224. **Kollman G., Shapiro B., Schwartz E.** Radiat. Res., 1963, v. 20, p. 17.
225. **Kovacs J., Kalita C., Ghatak U.** J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 30.
226. **Langendorff H.** Naturwissenschaften, 1970, Bd 57, S. 455.
227. **Langendorff H.** und **M.** Experientia, 1971, v. 27, p. 1303.
228. **Langendorff H., Koch R.** Strahlentherapie, 1957, Bd 102, S. 5.
229. **Lecomte J.** Arch. Intern. Physiol., 1952, v. 60, p. 79.
230. **Lecomte J.** Arch. Intern. Physiol., 1955, v. 63, p. 291.
231. **Lecomte J.** Arch. Intern. Physiol., 1954, v. 62, p. 431.
232. **Lecomte J.** Arch. Intern. Physiol. Bioch., 1964, v. 72, p. 510.
233. **Lecomte J., Cession-Fossion A., Libon J., Bacq Z.** Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap., 1964, v. 148, p. 487.
233a. **Lecomte J., Bacq Z.** Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap., 1965, v. 158, p. 480.
234. **Lelievre P., Betz E.** Compt. rend. Soc. Biol., 1959, v. 153, p. 181.
235. **Luhowy R., Menegnini F.** J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 2405.
236. **Maisin J.** Nature, 1964, v. 204, p. 196.
237. **Maxwell G., Kneebone G.** Austral. J. Exptl Biol. and Med. Sci., 1964, v. 42, p. 601.
238. **Melching H., Streffer C.** In Jucker's Fortschr. Arzneimittelforsch., 1966, Bd 9, S. 11.
239. **Melville G., Leffingvell T.** Brit. J. Radiol., 1962, v. 35, p. 416.
240. **Mitchell H.** J. Biol. Chem., 1935, v. 111, p. 699.
241. **Mondovi B., Tentori L., De Marco C., Cavallini D.** Intern. J. Radiat. Biol., 1962, v. 4, p. 371.
242. **Mundy R., Heiffer M.** Radiat. Res., 1960, v. 13, p. 381.
243. **Mundy R., Heiffer M., Leifheit H.** Radiat. Res., 1961, v. 14, p. 421.
244. **Mundy R. L., Heiffer M., Mehlman B.** Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap, 1961, v. 130, p. 354; Cp. Radiat. Res., 1961, v. 14, p. 488.
245. **Mundy R., Heiffer M., Mehlman B.** Amer. J. Physiol., 1963, v. 204, p. 997.
246. **Nelson A., Hertzberg O., Henricsson J.** Acta Radiol., n. ser. 1963, v. 1, p. 471.
247. **Nesbakken R., Eldjarn L.** Biochem. J., 1963, v. 87, p. 526.
248. **Newsome J., Knott D., Overman R.** Radiat. Res., 1962, v. 17, p. 847.
249. **Overberger C., Daly W.** J. Amer. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 3402.
250. **Overberger C., Ringsdorf H., Avchen B.** J. Med. Chem., 1965, v. 8, p. 862.
251. **Overberger C., Ringsdorf H., Avchen B.** J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 232.
252. **Palma V., Galli G., Garantini S. e. a.** Arzneimitt.-Forsch., 1961, Bd 11, S. 1034.
253. **Parson T., Buckman J., Pearson D., Field L.** J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 1923.
254. **Parulkar A., Bauer L.** J. Heterolycl. Chem., 1966, v. 3, p. 472.
255. **Patt H.** Physiol. Rev., 1953, v. 33, p. 35.
256. **Pihl A., Eldjarn L.** Pharmacol. Rev., 1958, v. 10, p. 437.

257. **Piper J., Stringfellow C., Johnston T.** J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 563.
258. **Piper J., Stringfellow C., Johnston T.** J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 911.
259. **Piper J., Stringfellow C., Johnston T.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 244.
260. **Piper J., Stringfellow C., Johnston T.** J. Med. Chem., 1971, v. 14, p. 350.
261. **Piper J., Stringfellow C., Johnston T.** J. Med. Chem., 1971, v. 14, p. 1212.
262. **Piper J., Stringfellow C., Elliot H., Johnston T.** J. Med. Chem., 1969. v. 12, p. 236.
263. **Piper J., Stringfellow C., Elliot R., Johnston T.** J. Med. Chem., 1971, v. 14, p. 345.
264. **Preziosi P., Losealzo B., Reduzzi F., Marino A.** Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1954, v. 30, p. 1287.
265. **Robbers H.** Arch. Exptl Pathol. und Pharmakol., 1937, Bd. 185, S. 461.
266. **Schliep H., Michailov M.** Progr. Biochem. Pharm., Basel — N. Y., 1965, v. 1, p. 249.
267. **Sebrell W., Daft P.** J. Biol. Chem., 1939, v. 128, p. 89P.
268. **Shapira R., Doherty D., Burnett W.** Radiat. Res., 1957, v. 7, p. 22.
269. **Shapiro B., Schwartz E.** Radiat. Res., 1961, v. 14, p. 501.
270. **Shapiro B., Schwartz E., Kollmann C.** Radiat. Res., 1963, v. 18, p. 17.
271. **Sörbo B.** Arch. Biochem. Biophys., 1962, v. 98, p. 342.
272. **Sweetman B., Bellas M., Field L.** J. Med. Chem., 1969, v. 12, p. 888.
272a. **Takagi Y. e. a.** Chem. Pharmac. Bull. (Japan), 1973, v. 21, p. 2722.
273. **Tulecki J., Rafinski L.** Цит. по Chem. Abstr., 1966, v. 65, N 8894h.
274. **Van Bekkum D., Nieuwerker H.** Internat. J. Radiat. Biol., 1963, v. 7, p. 473.
275. **Van de Berg L.** Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap., 1954, v. 99, p. 346.
276. **Varagic V., Debijadji R., Elcic S.** Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap., 1963, v. 142, p. 206.
277. **Varteresz V., Sztanyik K., Nador K.** Radiat. Prot. Sesitization Proc. Internat. Sympos., 1969, v. 2, p. 325.
278. **Venkatramana Bhat K. McCarthy W.** J. Pharm. Sci., 1965, v. 54, p. 225.
279. **Verly W., Bacq Z., Rayet P., Urbain M.** Biochim. Biophys. Acta, 1954, v. 1, p. 233.
280. **Vertua R., Furlani A.** Arzneimitt.-Forsch., 1971, Bd. 21, S. 551.
281. **Wang R., Dooley W., Foye W., Mickles J.** J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 394.
282. **Waley S.** Biochem. J., 1959, v. 71, p. 132.
283. **Wellers C.** Bull. Soc. Chim. Biol., 1954, v. 36, p. 1655.
284. **Westland R., Holmes J.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 976.
285. **Westland D., Holmes J., Green B., Dice J.** J. Med. Chem., 1968, v. 11, p. 824.
286. **Westland R., Lin M., Cooley R., Zwisler M.** J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 328.
287. **Westland R., Cooley R., Holmes J. e. a.** J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 319.
288. **Westland R., Holmes J., Mouk M. e. a.** J. Med. Chem., 1968, v. 11, p. 1190.
289. **Westland R., Mouk M., Holmes J. e. a.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 968.
290. **Westland R., Merz M., Alexanders S. e. a.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 1313.

ГЛАВА II

ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ

Индолилалкиламинами в радиобиологической литературе принято называть гомологи и производные триптамина, т. е. соединения общей формулы (боковая цепь в положении 3 индольного кольца, индексы при R соответствуют нумерации атомов последнего):



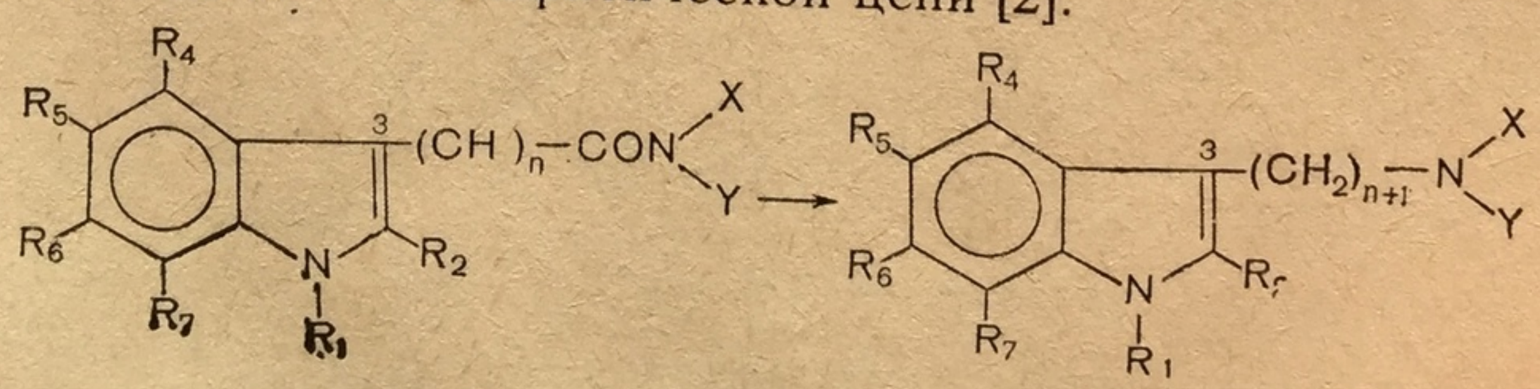
где обычно R_1 и R_2=H, Alk, Ar; R′ и R″=Alk, Ar, OH, SH; R_4, R_5, R_6, R_7=H, Alk, Ar, Hal, OH, OR, OAc и т. д.; n=0, 1, 2 и т. д. (обычно n=0, т. е. в боковой цепи 2 атома углерода).

Аминогруппа в боковой цепи может быть первичной (X=Y=H), вторичной (X=H, Y=Alk), третичной (X=Y=Alk) или ацилированной (X=H, Y=R—CO).

ОСНОВНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Хотя некоторые индолилалкиламины (триптамин, серотонин и их производные) являются природными соединениями (см. ниже), для радиобиологического изучения их получают исключительно путем синтеза. Ниже приведены методы, по нашему мнению, наиболее удобные для этой цели.

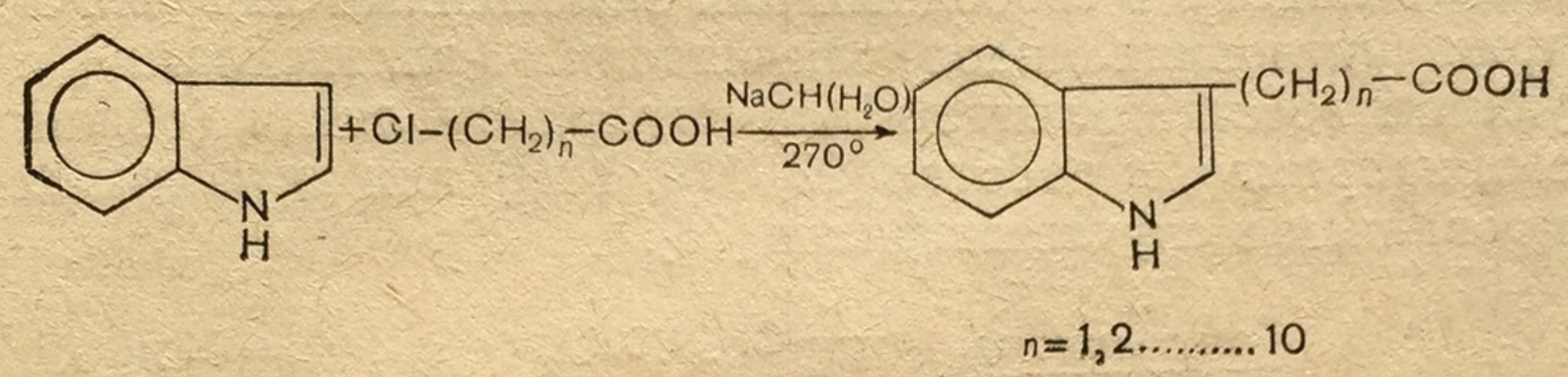
Общим способом получения индолилалкиламинов является восстановление амидов индолил-3-алкановых кислот алюмогидридом лития в тетрагидрофуране (ТГФ). Метод пригоден для получения первичных, вторичных и третичных аминов практически с любой длиной алифатической цепи [2]:



n=1, 2, 3..... X=Y=H, CH_3 и т. д.

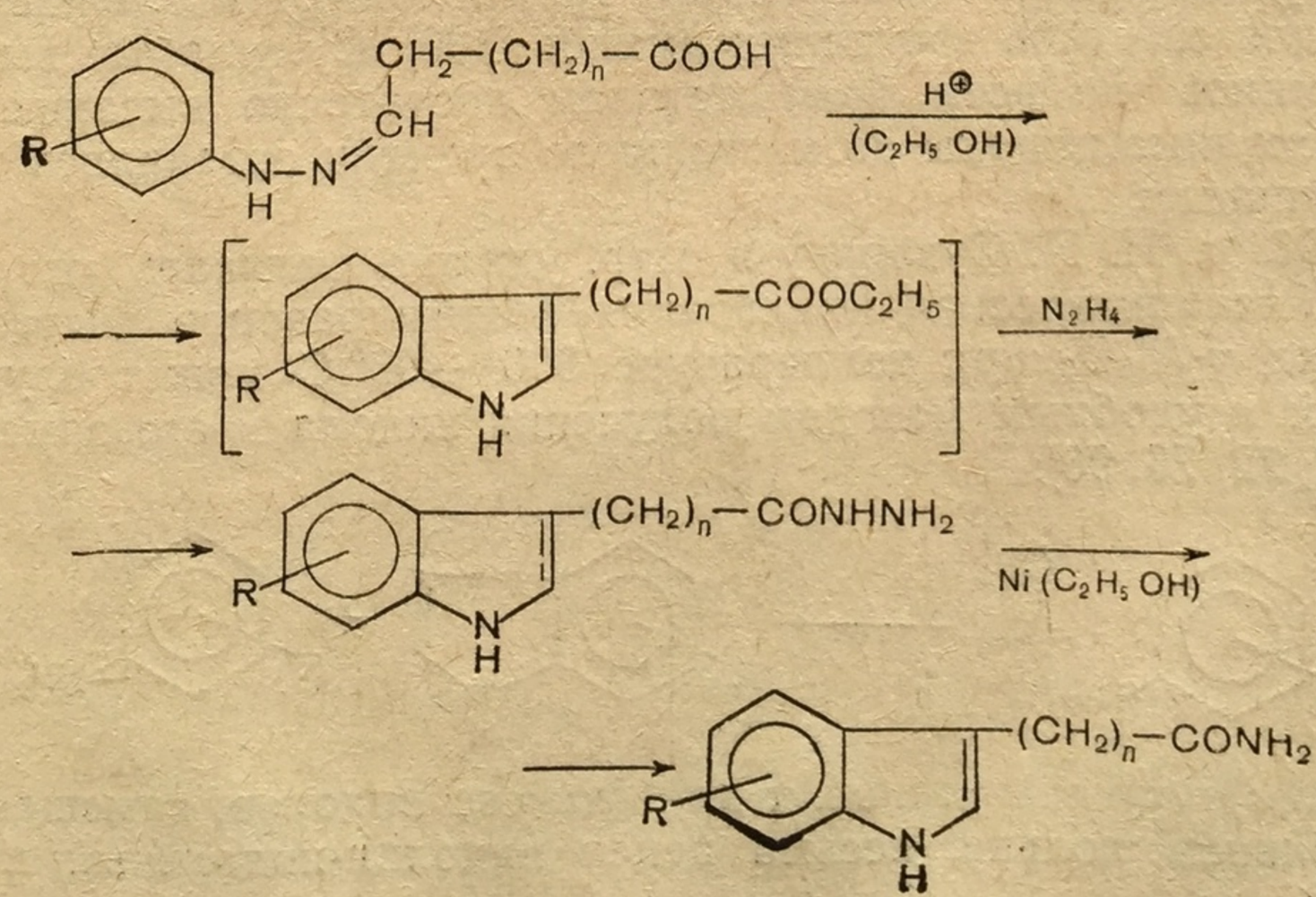
Восстановление протекает с высокими выходами. Амиды могут быть получены взаимодействием соответствующих хлорангидридов с аммиаком, первичными и вторичными аминами [2], а первичные, кроме того, гидрогенолизом гидразидов индолилалкановых кислот в спирте над никелем Ренея [66, 67]. Несколько худшие результаты дает сплавление кислот с мочевиной [164]. Таким образом, метод лишь лимитируется доступностью соответствующей индолил-3-алкановой кислоты.

В случае незамещенного индольного кольца наиболее удобным методом получения индолилалкановых кислот может служить прямое взаимодействие индола с ω-галогеналкановой кислотой в водной щелочи при температурах порядка 250—270° С:



Выходы индолилалкановых кислот, где $n=$ 1, 2, .., 10, почти количественные при применении хлоруксусной кислоты (синтез гетероауксина $n=1$) и несколько ниже при других кислотах [1].

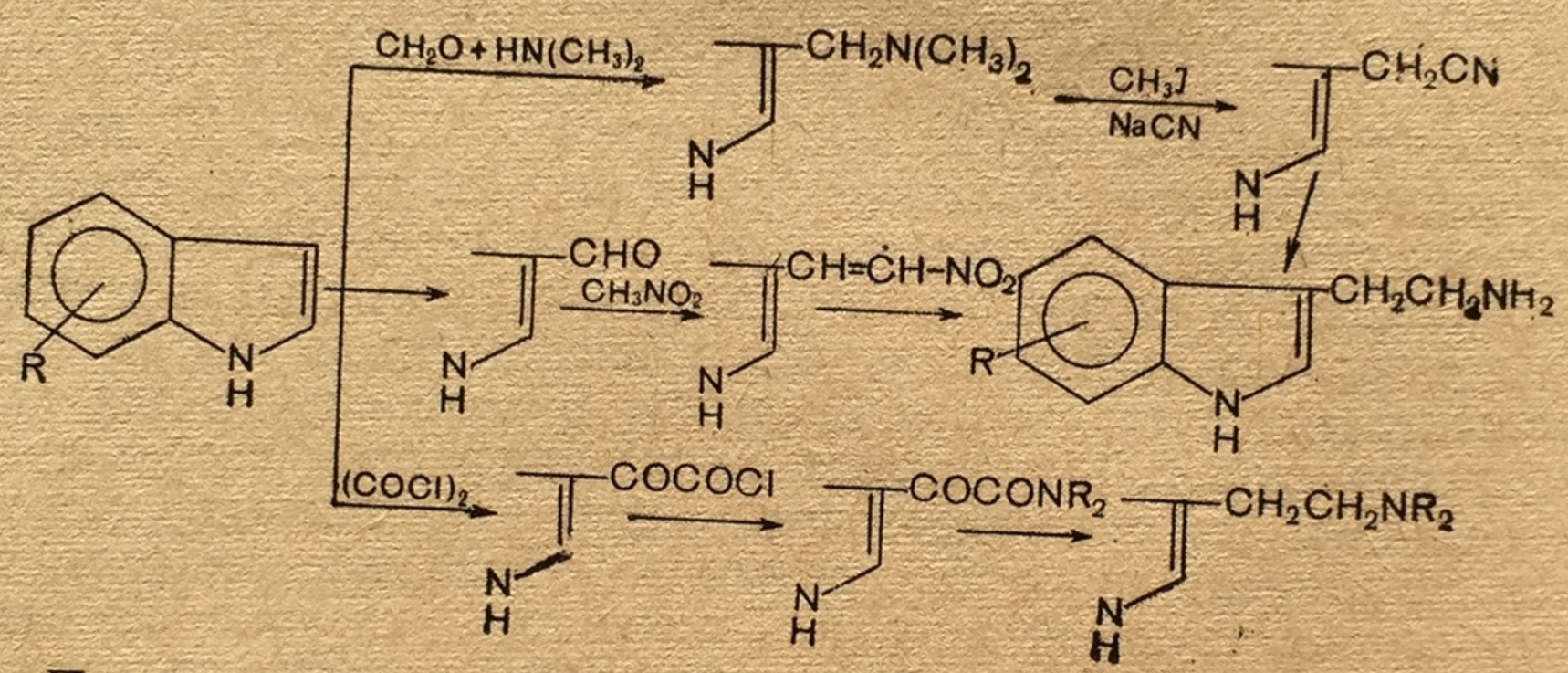
Возможность получения этим методом замещенных в бензольном кольце индолилалкановых кислот (кроме алкильных заместителей) остается пока неясной. В этом случае для получения амидов B_z-замещенных индолилалкановых кислот лучше исходить из арилгидразонов ω-формилалкановых кислот (или их эфиров), применить реакцию Фишера, образовавшийся эфир соответствующей индолил-3-алкановой кислоты без выделения превратить в гидразид, а последний подвергнуть гидрогенолизу [66]:



Можно, конечно, выделить свободную кислоту и через хлорангидрид превратить ее в амид. Однако это связано с бо́льшими потерями. Эффективность этого метода определяется только доступностью соответствующих алифатических альдегидокислот или их эфиров.

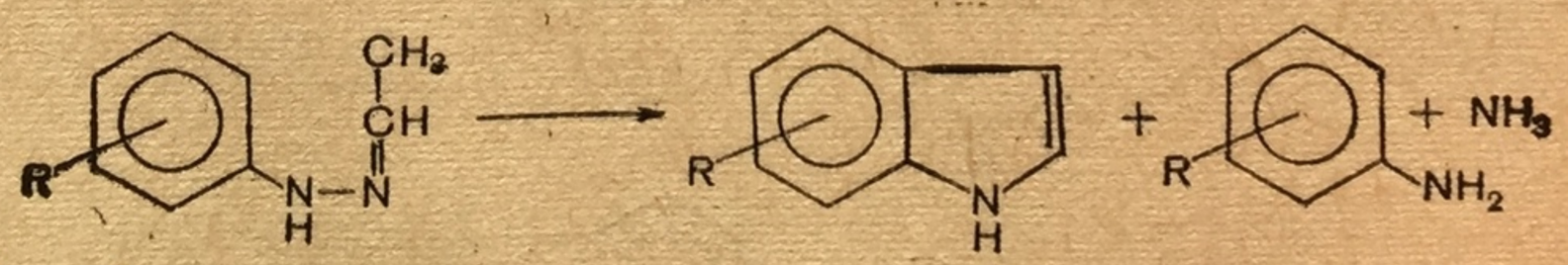
Поскольку высокоактивные радиопротекторы в этом ряду до сих пор найдены только среди производных триптамина и обычно с первичной аминогруппой (см. ниже), существует ряд удобных методов получения последних. Их можно разделить на: 1) синтезы из соответствующих индолов и 2) синтезы с созданием индольного кольца в ходе реакции.

1. Эта группа синтезов предполагает превращение соответствующего индола в свободный или замещенный индолил-3-ацетонитрил, нитровинилиндол или индолил-3-глиоксиламид с последующим восстановлением алюмогидридом лития (общий метод см., например, в работах [99, 170, 184]) или каталитическим гидрированием в случае нитрилов [75]:



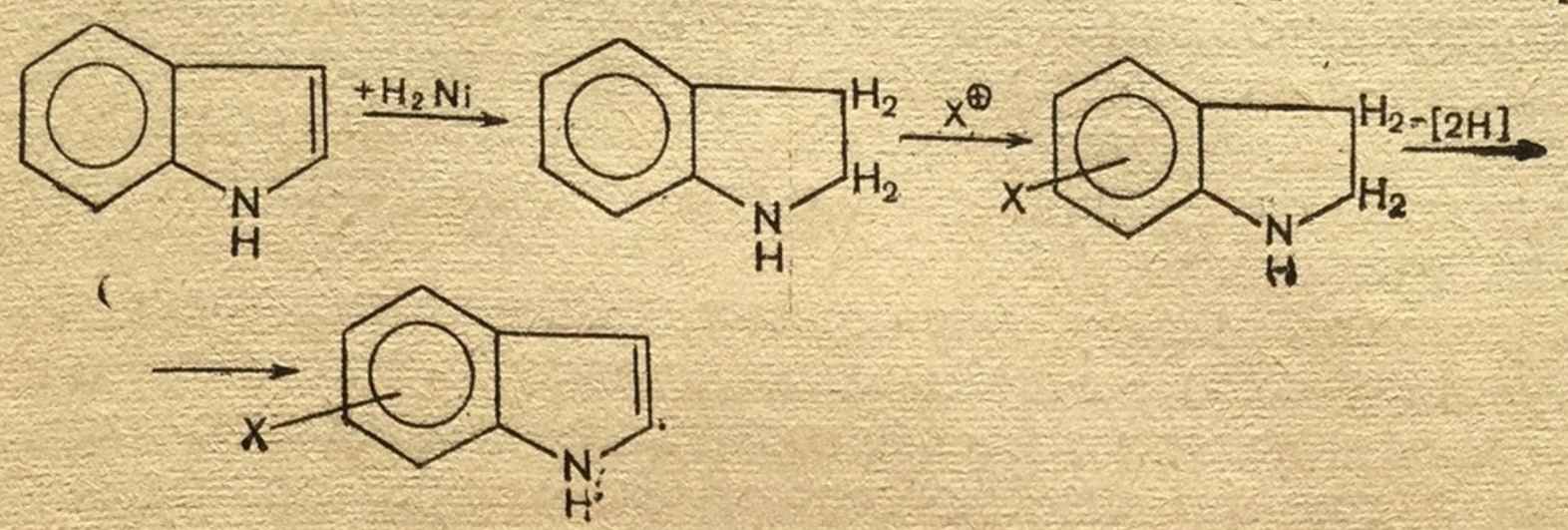
Первые два способа (нитрильный [170] и нитровинилиндольный [99]) дают первичные амины, третий пригоден главным образом для синтезов третичных аминов [166]. Суммарные выходы триптаминов по всем трем методам достаточно высокие. Однако исходные индолы до настоящего времени оставались труднодоступными.

В 1964 г. Н. Н. Суворову и сотр. удалось показать, что гетерогенно-каталитическая циклизация арилгидразонов ацетальдегида над γ-Al_2O_3 при температуре 300—400° С может служить простым и удобным методом получения индола и его замещенных [37, 72, 76, 96]:



В лабораторных условиях для синтеза индолов, замещенных в бензольном кольце, весьма ценен индолин-индольный метод

А. П. Терентьева — М. Н. Преображенской, состоящий в гидрировании индола до индолина, проведении нужных реакций электрофильного замещения и дегидрирования замещенного индолина до индола хлоранилом или дициандихлорхиноном [58]:

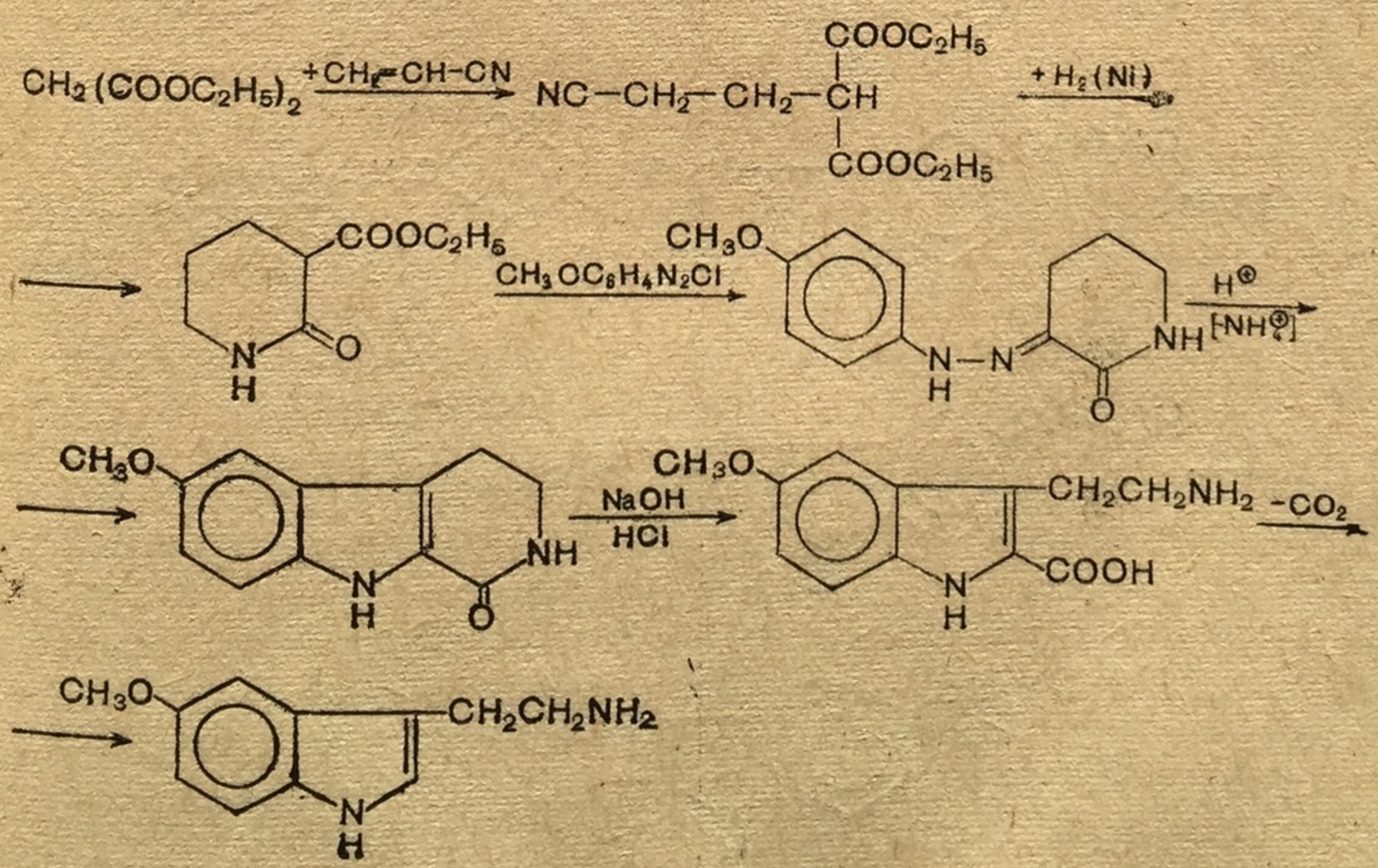


Этот метод был применен при синтезе триптаминов, синтетически труднодоступных другими путями [60].

Вероятно, все же синтез триптаминов по схеме арилгидразон ацетальдегида —→ индол или его производное —→ соответствующий индолилацетонитрил —→ замещенный триптамин является оптимальной схемой для получения триптаминов в условиях производства.

2. Во вторую группу синтезов попадают в основном методы с использованием классической реакции Фишера.

а. Метод Абрамовича — Шапиро основан на присоединении акрилонитрила к малоновому эфиру, восстановительной циклизации продукта присоединения в замещенный пиперидон с последующим применением реакций Джэппа—Клингемана и Фишера [97]. Он может быть проиллюстрирован на примере синтеза эффективного радиопротектора мексамина (гидрохлорид 5-метокситриптамина):

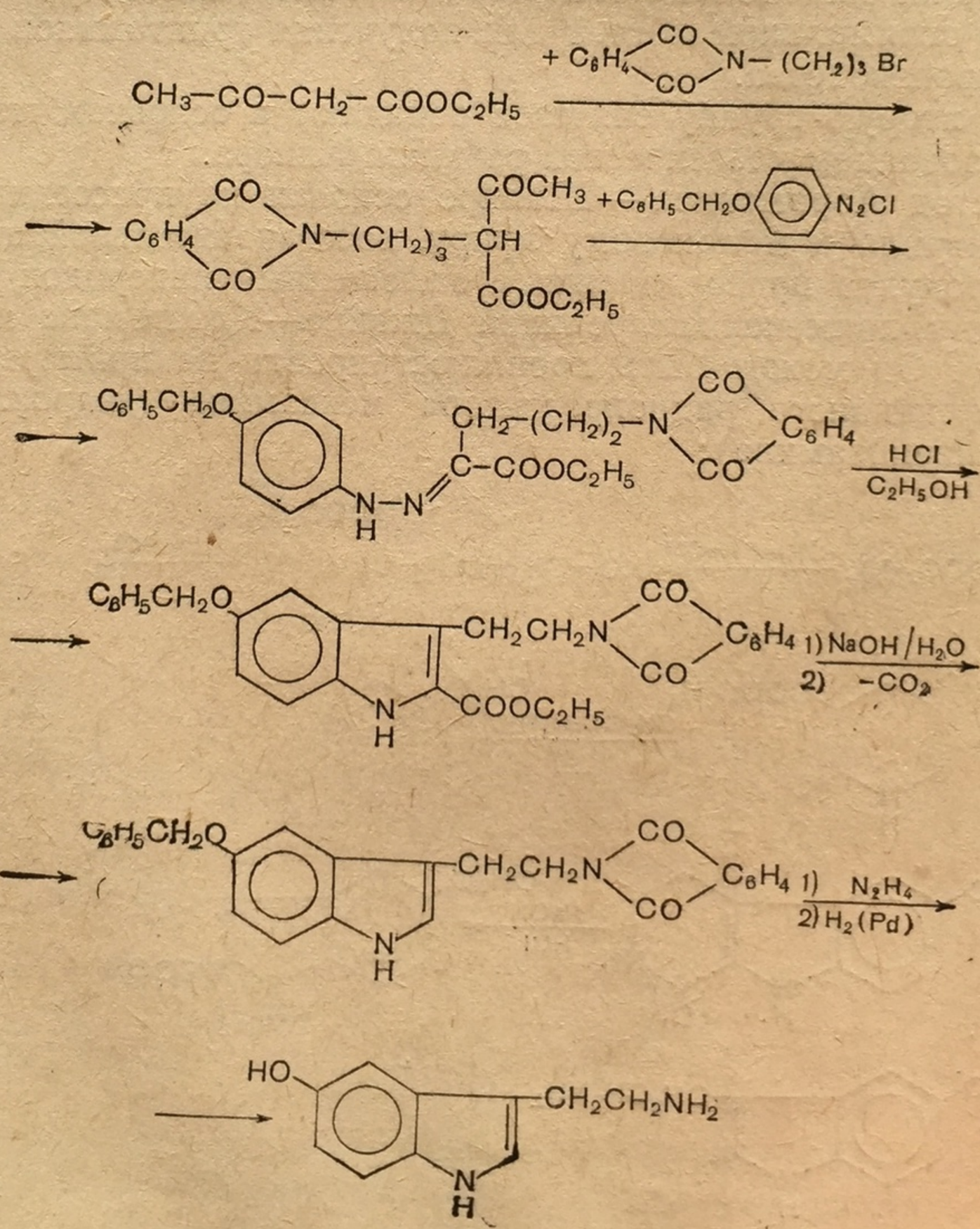


Этот метод обладает достаточной общностью, хотя в первоначальном виде оказался непригодным для синтеза 5-окситриптамина (серотонин). После замены кислотного декарбоксилирования термическим с применением фталильной защиты аминогруппы модифицированный синтез серотонина стал одним из лучших способов получения последнего в крупных масштабах [71].

Другая модификация метода позволяет получать α-алкилзамещенные триптамины, в частности индопан (гидрохлорид α-метилтриптамина) [70].

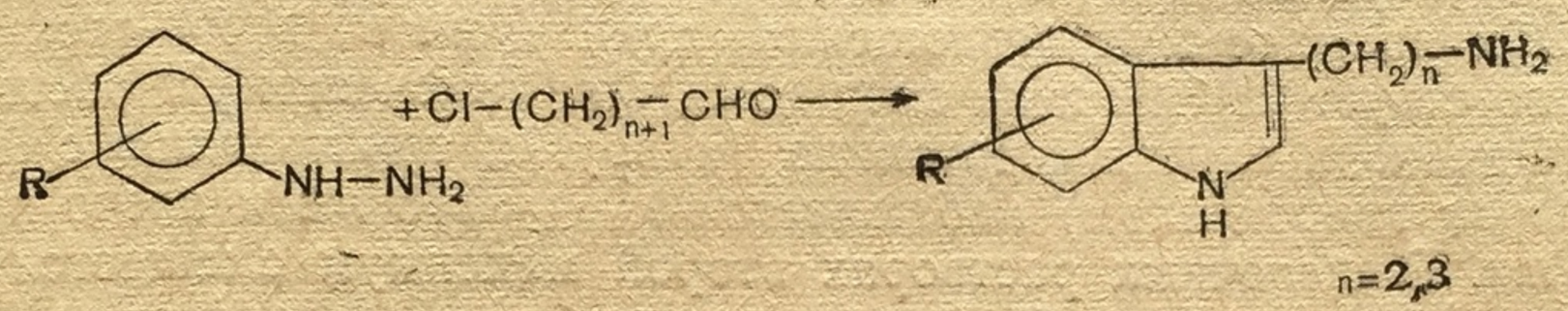
Синтез по методу Абрамовича—Шапиро многостадиен, но доступность сырья, относительно высокие выходы по стадиям и обычность технологических процессов для химико-фармацевтической промышленности делают его вполне пригодным для получения триптаминов в производственных условиях.

б. Другой метод, основанный на реакциях Джэппа — Клингемана и Фишера из α-фталимидопропилацетоуксусного эфира, был разработан английскими исследователями в 1961 г. для получения серотонина [112]:



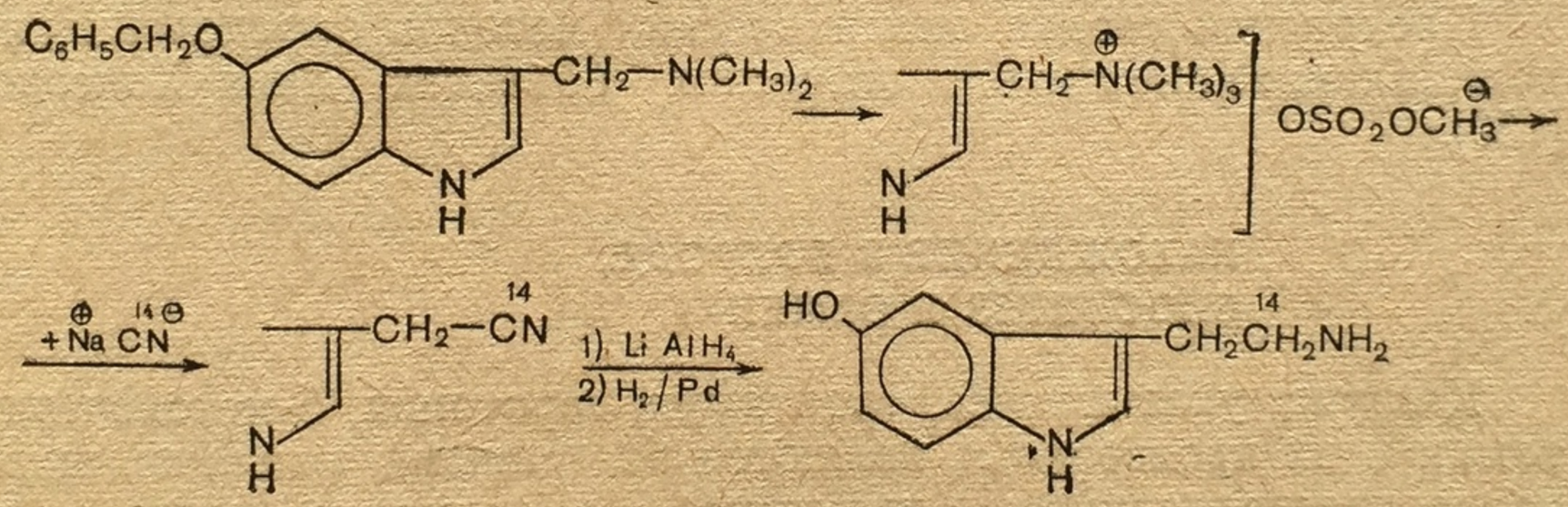
По числу стадий и суммарным выходам он относится к лучшим методам получения серотонина. Странно, что он не привлек должного внимания химиков и лишь недавно с успехом был распространен на синтезы других триптаминов [68].

в. Принципиальный интерес представляет новый синтез триптаминов и гомотриптаминов, описанный И. И. Грандбергом и сотр., которые нашли, что эти соединения образуются при кипячении соответствующих ω-хлоралканальдегидов с арилгидразинами в спиртовом растворе без катализатора [19, 20]:



К сожалению, указанные хлоральдегиды все же труднодоступны.

Разработаны методы синтеза некоторых меченых индолилалкиламинов. Триптамин-C^{14} и триптамин-1-N^{15} (оба с меткой в индольном кольце) лучше всего получать из соответствующих меченых анилинов через фенилгидразон ацетальдегида и соответствующий индол [25, 26, 74]—C^{14}-серотонин с меткой в боковой цепи — путем синтеза по схеме [143]:



Аналогичная схема предложена для синтеза C^{14}-5-метокситриптамина (мексамин) и C^{14}-мелатонина [146].

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНАЛИЗ

Химические и физико-химические свойства триптаминов определяются наличием индольного ядра и алифатической аминогруппы. Последняя имеет обычную для таких соединений основность, легко ацилируется, образует основания Шиффа с ароматическими альдегидами, глюкозилируется и т. д. В случае серотонина появляется новый реакционный центр в виде фенольного гидроксила и соответственно два значения pK_a:4,9 (присоединение протона) и 9,8 (отщепление протона). Реакци-

онная способность этого фенольного гидроксила в реакциях ацилирования нормальна (при наличии тритильной защиты аминогруппы), однако метилирование диазометаном протекает очень медленно.

С наличием индольного цикла связаны в первую очередь характерные УФ-спектры, спектры флуоресценции и цветные реакции, а также ацидофобность (чувствительность к минеральным кислотам). Все триптамины более или менее легко окисляются, особенно на свету. Поэтому для экспериментальных целей растворы их солей должны готовиться ex tempore.

Обычно максимум поглощения триптаминов в УФ-спектре соответствует 280 *нм* и не смещается при изменении pH раствора. Однако в случае серотонина (и других триптаминов с фенольным гидроксилом) наблюдается $\lambda_{макс}=275$ *нм* и плечо при 295 *нм*. В щелочных растворах второй максимум смещается к 325 *нм* [130]. Комбинация количественной хроматографии на бумаге или в тонком слое и определения УФ-спектра является удобным методом анализа триптаминов в крови и органах после введения их в качестве радиопротекторов [9]. Для определения серотонина и триптамина в физиологических количествах следует использовать спектрофлуориметрию [93]. В случае серотонина может быть применен также биологический метод, основанный на способности серотонина сокращать изолированные органы с гладкой мускулатурой [85].

Прекрасная сводка аналитических методов определения индолилалкиламинов в биологических объектах дана Хансоном [139].

НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ, БИОСИНТЕЗ И ОБМЕН

Как уже указывалось, триптамин, серотонин, 5-метокситриптамин и их производные являются биогенными аминами, широко распространенными в животном и растительном мире.

Данных по триптамину сравнительно мало. О наличии триптамина в мозге см. работу [152]. Рядом авторов триптамин обнаружен в моче человека, где его содержание колеблется от 36 до 120 (в среднем 79) *мкг* в сутки [165]. Триптамин содержится и в некоторых растениях, в том числе овощах и фруктах (сливы, помидоры, баклажаны), где его количество может доходить до 5 *мкг/г*.

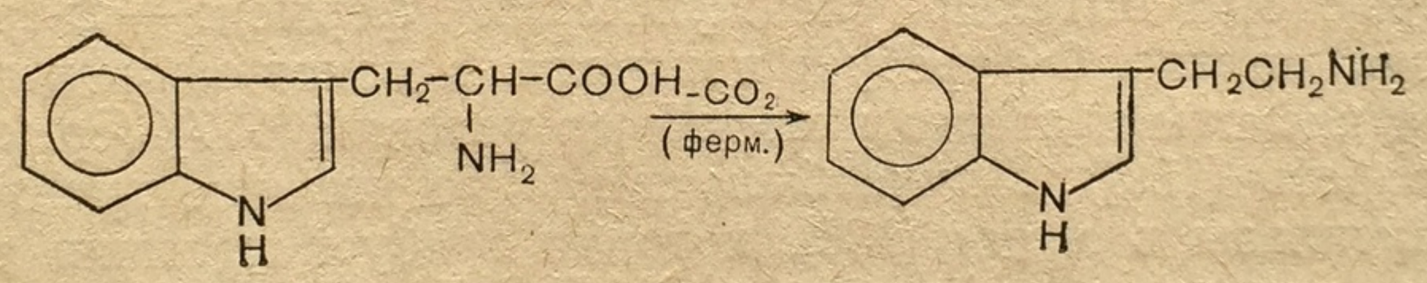
Значительно больше сведений о серотонине, который широко распространен в природе: в животном мире его наличие установлено у всех позвоночных, моллюсков, членистоногих и некоторых других беспозвоночных. Серотонин содержится в растениях, в том числе используемых в питании, иногда в значительном количестве (в грецком орехе, бананах). Впрочем, он не всасывается из ЖКТ.

Можно считать установленным, что в организме млекопитающих основным источником серотонина является слизистая ЖКТ (энтерохромафинные клетки), где он содержится в значительных количествах (2—17 *мкг/г* свежей ткани) с полупериодом существования 4—12 *ч* (у собак). В ЦНС содержание серотонина значительно меньше, и он распределен неравномерно. Наибольшая концентрация серотонина наблюдается в гипоталамусе, среднем и продолговатом мозге, наименьшая — в коре головного мозга, мозжечке и спинном мозге. Так, например, для человека получены следующие данные (на 1 *мкг/г* свежей ткани) [106]: кора — 0,04, гиппокамп — 0,06, гипоталамус — 0,29; черная субстанция — 0,55 и т. д. Следует указать, что обмен серотонина в ЦНС идет очень быстро: полупериод его существования составляет в среднем 10—30 *мин*.

В крови серотонин находится в тромбоцитах в связанной форме (о характере этой связи см. работу [162]), недоступной для моноаминооксидазы, в плазме его практически нет. Значительное количество серотонина находится в селезенке. У человека содержание серотонина в тромбоцитах составляет около 50 *нг* на 10^8 пластинок. Следует указать, что тромбоциты могут накапливать значительные количества экзогенно введенного серотонина [110].

Исчерпывающая сводка по распределению серотонина в живых организмах дана Эрспамером [131]. Некоторые замещенные триптамины являются алкалоидами [109].

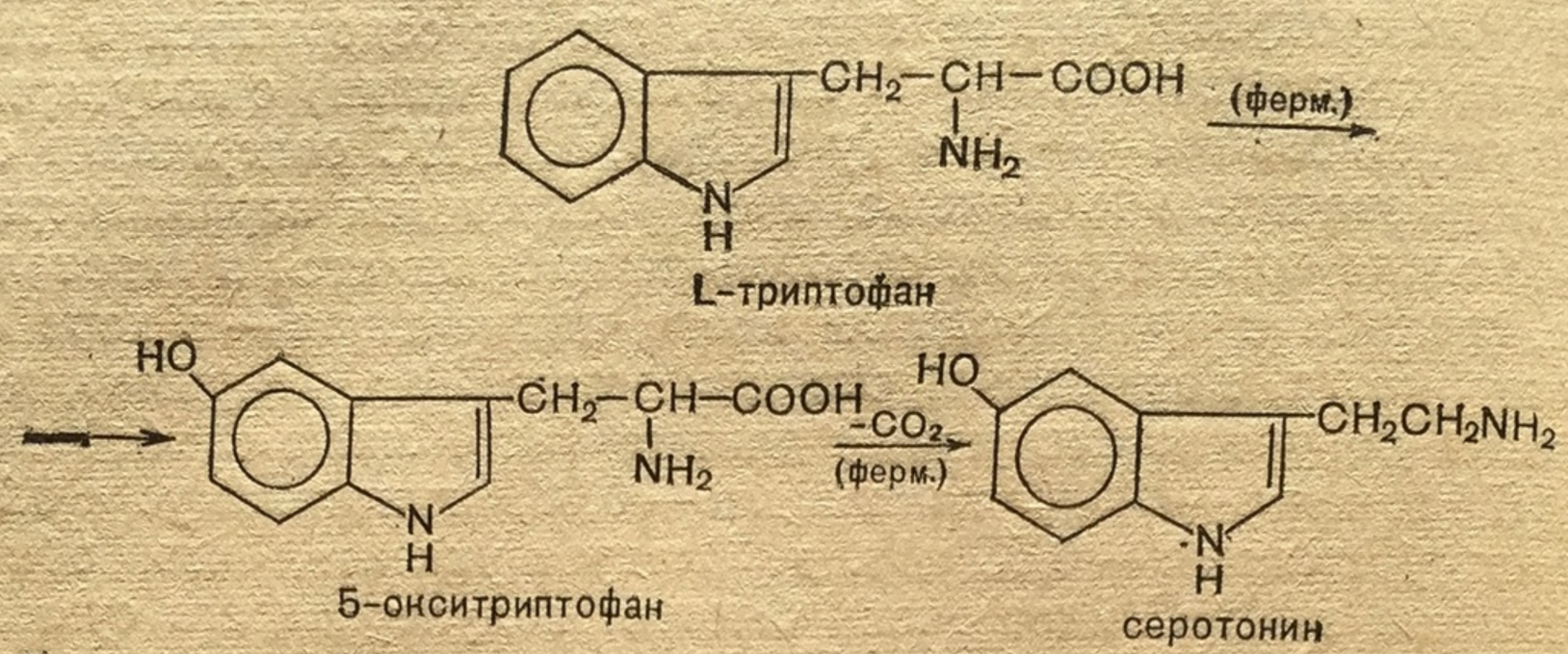
Биосинтез триптамина у млекопитающих изучен относительно мало. Установлено, что он образуется при ферментативном декарбоксилировании *L*-триптофана [141, 180, 183].



Хотя триптофан и декарбоксилируется с заметной скоростью под действием декарбоксилазы ароматических аминокислот (синонимы: ДОФА-декарбоксилаза, 5-окситриптофандекарбоксилаза), все же следует, видимо, получить более детальную информацию относительно тождественности *L*-триптофандекарбоксилазы названному ферменту.

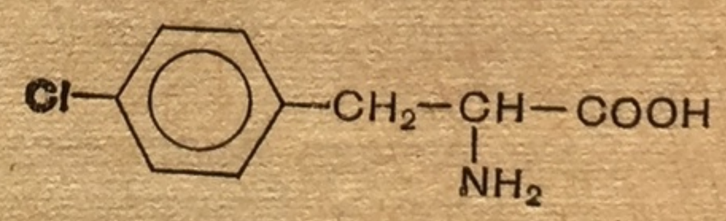
Значительно подробнее изучен биосинтез серотонина. Методом радиоактивных индикаторов (применение C^{14}-триптофана и C^{14}-5-окситриптофана) и опытами в культуре тканей установлено, что первым предшественником серотонина является *L*-триптофан [175, 177], поступающий с пищей, хотя в норме в серотонин превращается только около 1% этой аминокислоты. Это было подтверждено затем строгими диетологическими исследованиями [118]. Сначала *L*-триптофан ферментативно гидро-

ксилируется в 5-окситриптофан (о синтезе его см. работу [69]), при декарбоксилировании которого затем образуется серотонин:



Другой теоретически возможный путь его биосинтеза — гидроксилирование триптамина в положении 5 — в организме животных не имеет места. Более того, установлена способность триптамина превращаться ферментативным путем в 6-окситриптамин (см. ниже). Однако вопрос о возможности 5-гидроксилирования триптамина у микроорганизмов и высших растений следует считать пока открытым.

Гидроксилирование *L*-триптофана в 5-окситриптофан в организме млекопитающих происходит практически только в слизистой оболочке ЖКТ и нервной ткани и является лимитирующей стадией биосинтеза серотонина. Хотя фенилаланингидроксилаза и может превращать *L*-триптофан в 5-окситриптофан, этот фермент не участвует в биосинтезе серотонина, так как он локализован исключительно в печени и отсутствует в энтерохромаффинной ткани ЖКТ. В 1961 г. из слизистой оболочки кишечника крыс был выделен специфический фермент — *L*-триптофан-гидроксилаза. Он требует присутствия ионов меди и аскорбиновой кислоты и строго анаэробных условий [117] (ср. с данными работы [159]). Позже было показано наличие триптофан-5-гидроксилазы в мозге [136], которая требует наличия тетрагидроптеридинового кофактора и НАДФ-H_2. Фермент, выделенный из заднего мозга кролика, был подвергнут частичной очистке и охарактеризован [134]. Считают, что специфическим ингибитором триптофан-5-гидроксилазы является *n*-хлорфенилаланин (ПХФА):

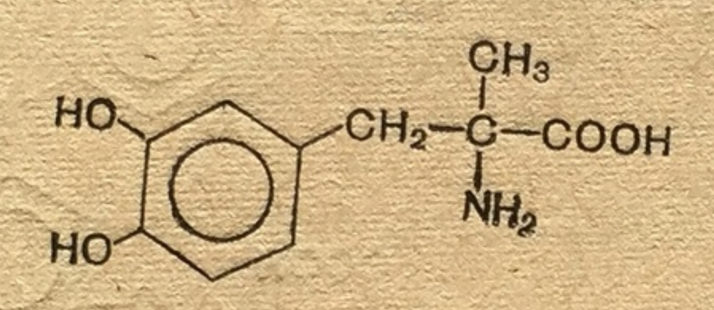


Это вещество вызывает «обеднение» мозга серотонином [144]. Однако известно, что ПХФА снижает также скорость превращения тирозина в пирокатехинамины в мозге крыс, угнетая транспорт аминокислот [173].

Значительно больше мы знаем о второй стадии биосинтеза серотонина — декарбоксилировании 5-окситриптофана. Фер-

мент, ответственный за это превращение, был выделен в 1954 г. из почек морской свинки и назван 5-окситриптофандекарбоксилазой [116]. Он оказался идентичным ДОФА-декарбоксилазе, причем было высказано мнение о существовании единой «декарбоксилазы ароматических *L*-аминокислот». Впрочем, хотя она и способна катализировать декарбоксилирование гистидина в гистамин, вопрос об идентичности ДОФА-декарбоксилазы и гистидиндекарбоксилазы остается открытым.

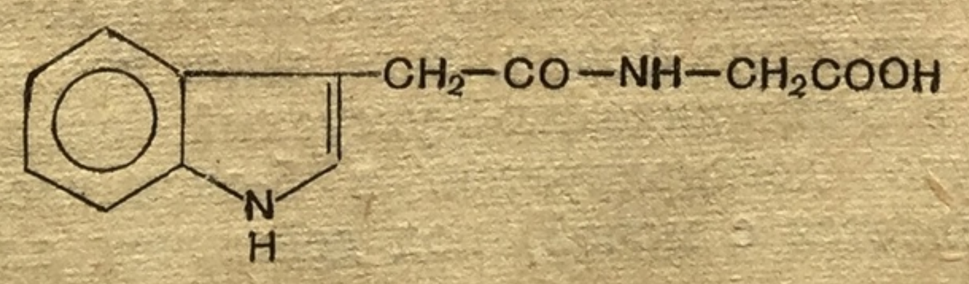
В отличие от *L*-триптофан-5-гидроксилазы, ДОФА-декарбоксилаза (5-окситриптофандекарбоксилаза) — широко распространенный фермент. Она находится в различных отделах мозга, почках, ЖКТ, симпатических ганглиях и т. д. Любопытно, что сколько-нибудь значительная активность этого фермента не наблюдается в тромбоцитах и костном мозге. Как и в случае других декарбоксилаз, коферментом ДОФА-декарбоксилазы служит пиридоксаль-фосфат. Известно много ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы. Конкурентным ингибитором, например, является α-метил-ДОФА (препарат «альдомет»):



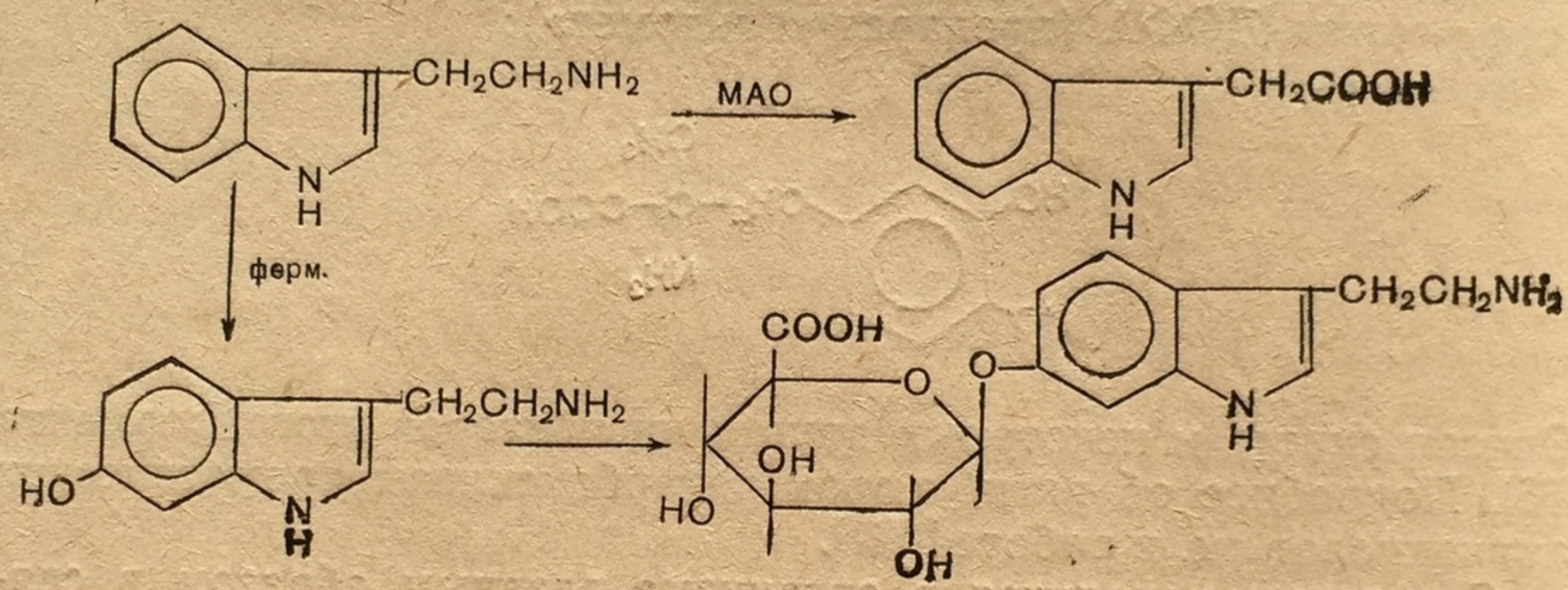
Описан синтез и некоторых других ингибиторов этого фермента [65]. Подробнее об ингибиторах декарбоксилазы ароматических аминокислот см. в работе [161].

Серотонин находится в организме главным образом в связанном состоянии, так как свободный амин метаболизирует с большой легкостью. В связанной форме он накапливается в энтерохромаффинных клетках слизистой ЖКТ, тромбоцитах и селезенке, по-видимому, в гранулах. Имеются данные о роли АТФ в процессе связывания серотонина в последних [162]. О связанной форме серотонина в мозге известно мало. Связанная форма серотонина лабильна, и свободный амин легко освобождается по мере потребности. Мощным «освободителем» серотонина является алкалоид резерпин, а также синтетический аналог — тетрабеназин. Подробнее об этом процессе см. в работе [114].

Обмен триптамина изучен сравнительно мало, хотя еще в 1913 г. Эвинс и Лэдлоу показали, что при введении триптамина внутрь собакам он превращается в индолил-3-ацетуровую кислоту [133] (ср. с данными работы [127]):



Основное направление метаболизма триптамина у животных — ферментативное дезаминирование под действием моноаминооксидазы (МАО) в индолил-3-уксусную кислоту (ИУК) [182], хотя основное количество последней образуется, видимо, из триптофана через индолил-3-пировиноградную кислоту [180]. Триптамин подвергается также ферментативному гидроксилированию с образованием 6-окситриптамина, выделяемого в виде глюкуронида [142]. Этот процесс может быть осуществлен in vitro при инкубации триптамина с микросомами печени кролика при pH = 6,8 в строго аэробных условиях (микросомная фракция гомогенатов почек или головного мозга неактивна). Он требует НАДФ-H_2 и тормозится аминазином и резерпином [169]. Считалось, что 6-гидроксилирование важно для проявления психотомиметической активности ряда триптаминов [167, 168]. Однако более поздние исследования не подтвердили этого предположения [98, 172]. О биосинтезе 6-ОТ in vivo см. работу [148].

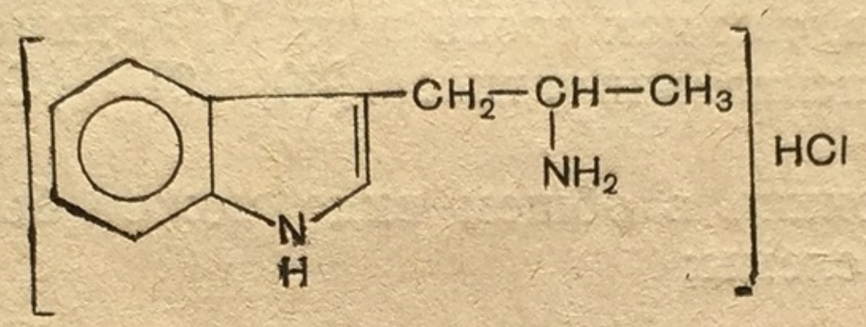


Обмен серотонина у человека и других млекопитающих изучен достаточно подробно. Главный путь его метаболизма — окислительное дезаминирование под действием МАО. В случае введенного per os серотонина в организме человека 85—95% этого амина (или 65—80% при внутривенном введении) превращается в 5-оксииндолил-3-уксусную кислоту.

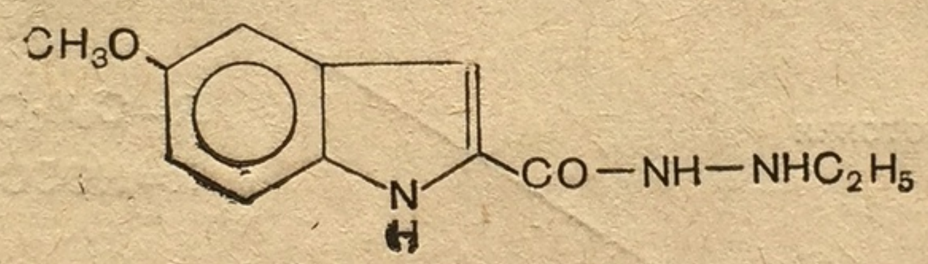
Моноаминооксидаза — чрезвычайно распространенный фермент. Она находится в центральной нервной системе, где высокая ее активность проявляется в гипоталамусе, а также в печени, почках и т. д. Внутри клетки МАО локализована в митохондриях. Этот фермент отсутствует в плазме крови человека. Из форменных элементов крови моноаминооксидазной активностью обладают эритроциты, возможно лейкоциты, но не тромбоциты. МАО разрушает только свободный серотонин, но не действует на связанную форму. Этот амин под действием МАО превращается в 5-оксииндолил-3-уксусный альдегид, который преимущественно дегидрируется в 5-оксииндолил-3-уксусную кислоту (выделяется с мочой) под действием альдегиддегидро-

геназы, а частично восстанавливается в 5-окситриптофол *, выделяемый в виде О-сульфата и О-глюкуронида. Этот процесс наблюдался у крыс и человека [119, 124, 127, 128, 176], в частности в мозге [124]. Удобный метод синтеза 5-оксииндолил-3-уксусной кислоты (5-окси-ИУК) — необходимого стандарта для определения ее в моче — разработан в нашей лаборатории В. С. Федоровой [82]. 5-окси-ИУК образуется также при микробиологическом гидроксилировании индолил-3-уксусной кислоты или триптамина [24]. Отмечено увеличение экскреции 5-окси-ИУК у человека при нагрузке индолил-3-уксусной кислотой [163]. О свойствах моноаминооксидазы см. в статьях [16, 108].

Известен ряд ингибиторов МАО (производные гидразина, некоторые амины и т. д.). Эти соединения находят применение в качестве антидепрессантов [45]. Из числа производных индола следует упомянуть индопан (гидрохлорид α-метилтриптамина)



и его замещенные [17], а также β-этилгидразид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты [158]:



Ферментативное дезаминирование — самый важный, но не единственный путь обмена серотонина. Считают, что определенная часть серотонина может выделяться в виде О-конъюгатов с серной и глюкуроновой кислотами. Четких доказательств образования О-сульфата серотонина приведено не было. Наоборот, образование О-глюкуронида является важным путем метаболизма амина у некоторых животных (кроликов [154, 182], овец [105]). Синтез О-глюкуронида серотонина осуществлен нами недавно. Полученный продукт оказался идентичным природному метаболиту [78]. До сих пор имелись лишь косвенные данные о его существовании [182]. С возможностью образования О-глюкуронида серотонина надо считаться при больших нагрузках организма амином (профилактическое или лечебное применение серотонина) или при применении ингибиторов МАО (обзор по этим ингибиторам см. в работе [161]).

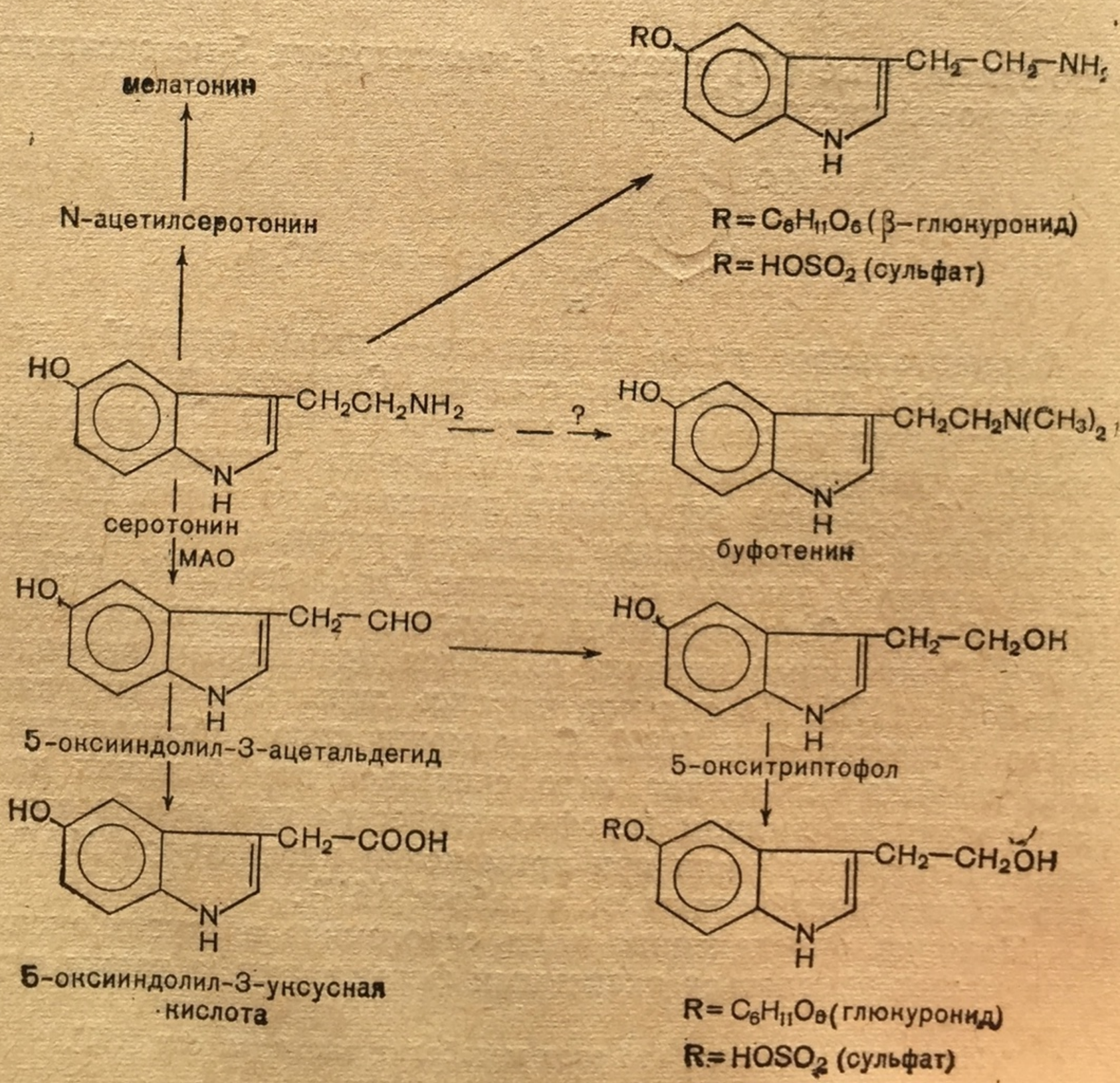
Наконец, определенная часть серотонина и других оксииндолов может окисляться тканевыми ферментами, а также церуло-

* Интересно отметить, что этот метаболит вызывает сон [171].

плазмином и оксигемоглобином крови с образованием высокомолекулярных пигментов неустановленного строения.

Возможность N-метилирования серотонина и других биогенных аминов индольного ряда в организме млекопитающих принципиально установлена, подобный процесс также известен у амфибий и высших растений. Аксельроду удалось выделить из легких кролика фермент, способный переносить метильную группу с S-аденозилметионина на аминогруппу серотонина. Этот фермент, однако, не является специфичным и может катализировать метилирование in vitro ряда аминов [100]. Интересно, что фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза — фермент, ответственный за превращение норадреналина в адреналин — не катализирует метилирование триптаминов [101]. Все же поиск N, N-диметилтриптаминов или их метаболитов у человека и других млекопитающих целесообразно продолжать, особенно при применении индолилалкиламинов в качестве радиопротекторов и лечебных средств, так как среди этих N, N-диметилпроизводных известно много психотомиметиков [40, 49]. (См. также работу [101а].)

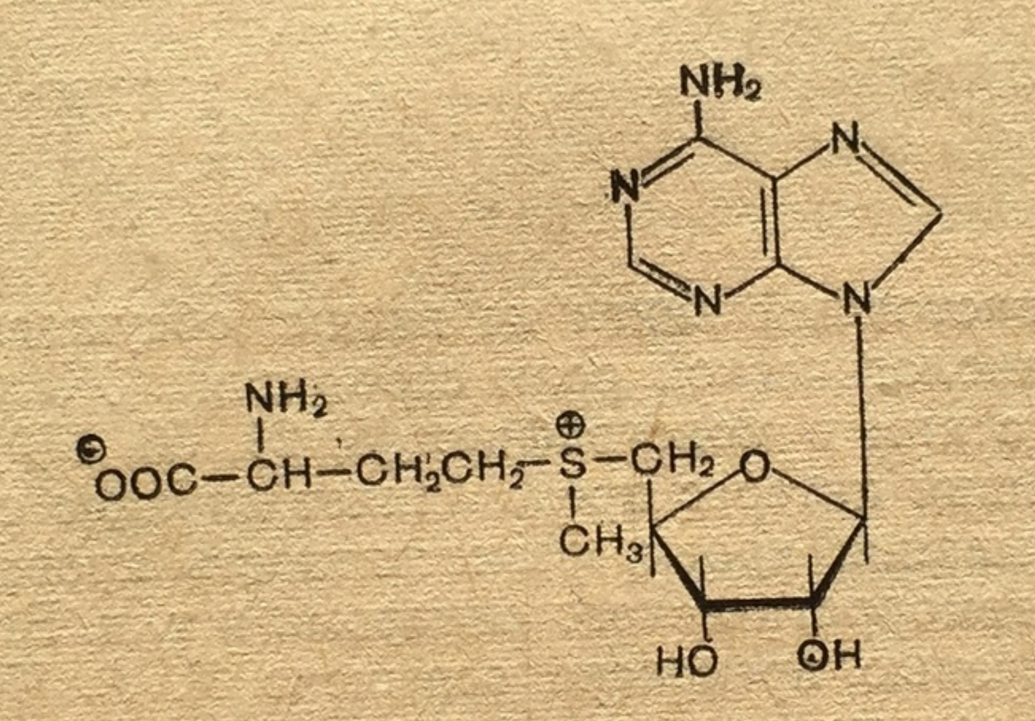
Обмен серотонина в общем виде может быть изображен в виде следующей схемы:



С обменом серотонина тесно связан биосинтез мелатонина — гормона шишковидной железы (эпифиза) [83, 150]. Мелатонин представляет собой N-ацетил-5-метокситриптамин [149]. Он найден также в периферических нервах [151].

Биосинтез мелатонина начинается с N-ацетилирования серотонина под действием фермента, выделенного из печени крысы и эпифиза крупного рогатого скота и переносящего ацетильную группу с ацетилкофермента А на аминогруппу 5-окситриптамина [181]. Фермент обладает малой специфичностью и катализирует ацетилирование ряда других аминов. В настоящее время трудно сказать, имеет ли процесс N-ацетилирования серотонина какое-либо другое назначение, кроме синтеза мелатонина.

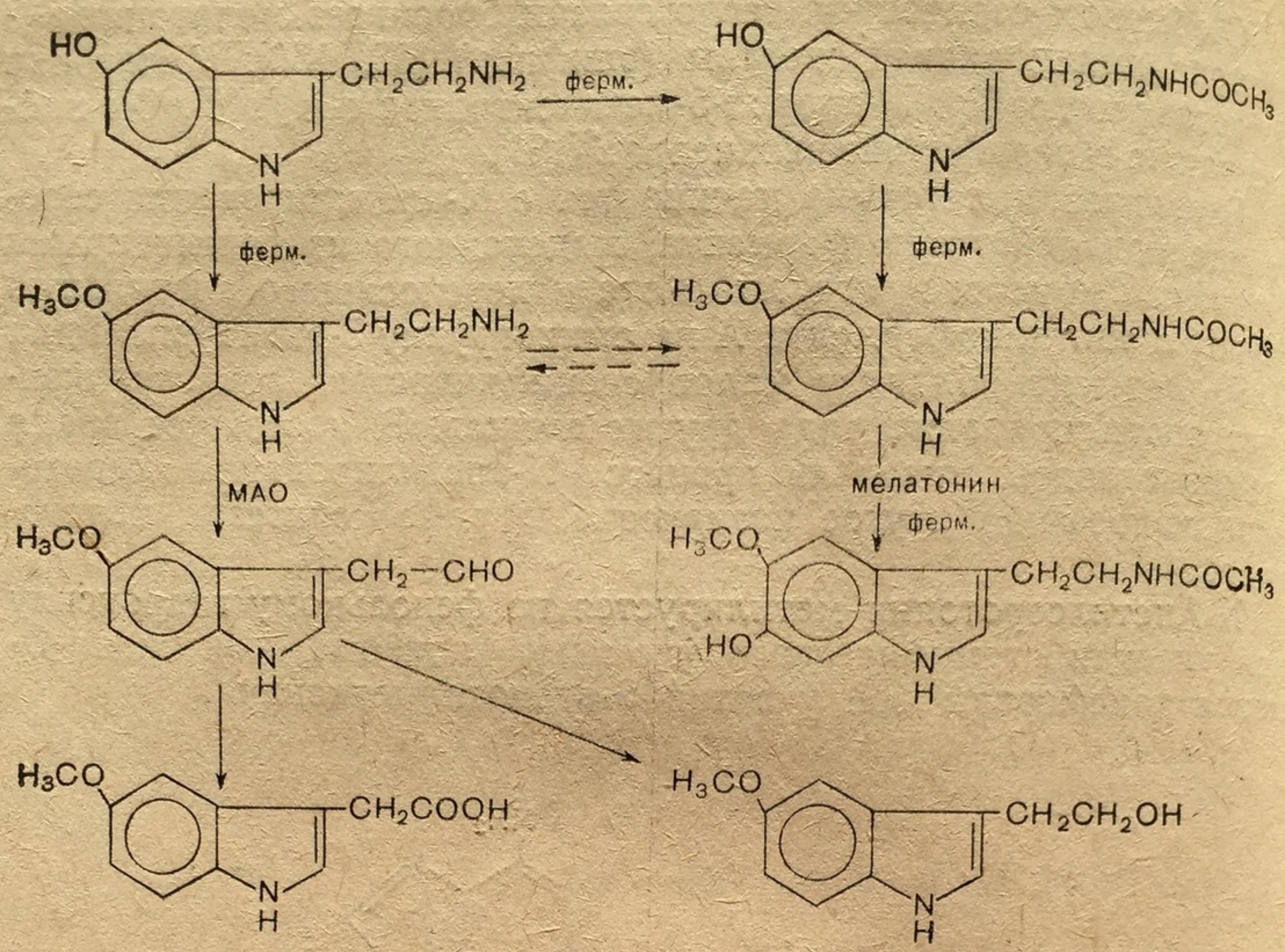
N-Ацетилсеротонин метилируется по фенольному гидроксилу при участии специфического фермента эпифиза — оксиндол-О-метилтрансферазы при участии S-аденозилметионина.



В отличие от катехоламин-О-метилтрансферазы, этот фермент не требует ионов магния и отсутствует в печени и почках. В аналогичных условиях в эпифизе происходит метилирование самого серотонина в 5-метокситриптамин, однако этот процесс идет много медленнее метилирования N-ацетилсеротонина [102]. Наряду с мелатонином в шишковидной железе содержатся метаболиты последнего (а возможно, и 5-метокситриптамина): 5-метоксииндолил-3-уксусная кислота и 5-метокситриптофол [156]. Другой путь метаболизма мелатонина — гидроксилирование в положение 6 и выделение 6-оксимелатонина в виде конъюгатов с серной и глюкуроновой кислотами [145, 146].

Экзогенно введенный 5-метокситриптамин (5-МОТ) почти количественно метаболизирует и выделяется с мочой в виде 5-метоксииндолил-3-уксусной кислоты [127, 155].

Биосинтез и обмен мелатонина могут быть представлены следующей схемой:



В задачу настоящей книги не входит обсуждение сложного вопроса о физиологической роли серотонина. Желающие могут ознакомиться с ним в монографиях [5, 21, 56, 160]. Для наших целей наибольший интерес представляет влияние серотонина на систему свертывания крови, резистентность кровеносных сосудов, развитие геморрагического синдрома и т. д. Все это в связи с лучевой болезнью прекрасно освещено Г. А. Черновым [84]. Здесь укажем только, что серотонин успешно применяется для борьбы с геморрагическим синдромом при лучевой болезни, болезни Верльгоффа, тромбастении и т. д. [44].

Хотя подавляющее большинство исследований выполнено с комплексом серотонин — креатинин — сульфат, мы настоятельно рекомендуем применять адипинат серотонина [46, 79] по следующим соображениям: 1) исключается введение природного метаболита, каким является креатинин, и тем самым устраняется необходимость дополнительного контроля по влиянию последнего (что, к сожалению, проводилось далеко не часто); 2) серотонин-адипинат значительно более стоек, лучше растворим в воде, имеет при равных концентрациях менее кислую реакцию; 3) фармакологические свойства обоих препаратов одинаковы.

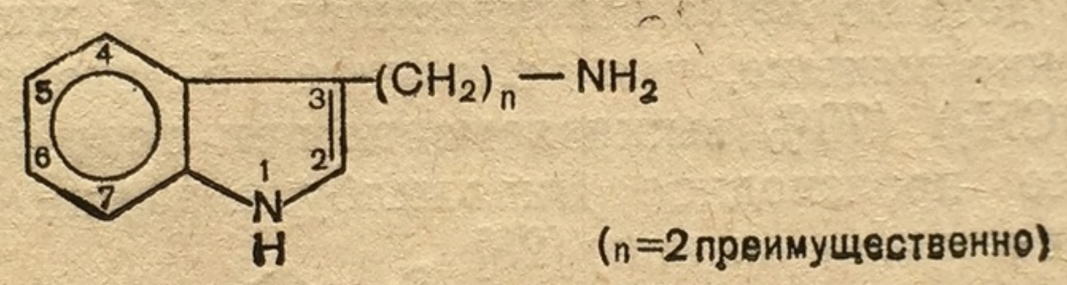
РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА

Высокая радиозащитная активность триптамина и серотонина была открыта еще в 1952 г. Баком и сотр. [103] и Греем и сотр. [137], и эти амины, особенно серотонин, оказались доста-

точно подробно изученными [129, 157]. Однако за рубежом на этот класс в целом не обратили серьезного внимания: так, по данным работ [28, 129, 157], в радиозащитном отношении было изучено всего около 10—15 индолилалкиламинов.

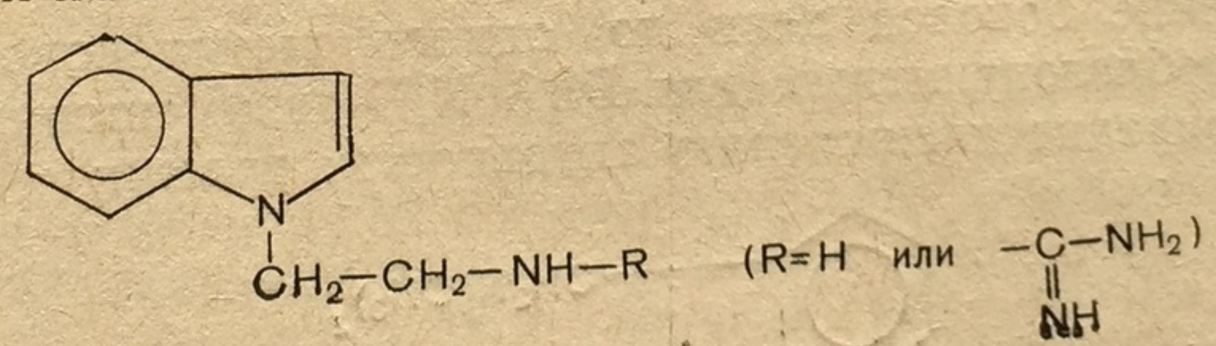
Заслуга выделения индолилалкиламинов в самостоятельный большой класс радиопротекторов принадлежит советским исследователям. На протяжении 20 лет нами с П. Г. Жеребченко, В. В. Антиповым, М. В. Васиным, Л. Ф. Семеновым, Г. А. Черновым, С. П. Ярмоненко и сотр. ведутся систематические синтетические и радиобиологические исследования в этом направлении. Ранее полученные данные обобщены П. Г. Жеребченко в его монографии [28]. Ниже приводятся основные результаты изучения зависимости радиозащитной активности от химического строения вещества. В общей формуле индолилалкиламинов (см. с. 108) боковая цепь изображена в положении 3 индольного цикла, как это имеет место у триптаминов. Синтезированы и изучены как радиопротекторы индолилалкиламины, различающиеся положением и характером боковой цепи, заместителями в боковой цепи, пиррольном и бензольном кольцах и т. д.

Боковая цепь. До сих пор активные радиопротекторы были найдены среди индолилалкиламинов, содержащих боковую цепь в положении 3 индольного кольца:

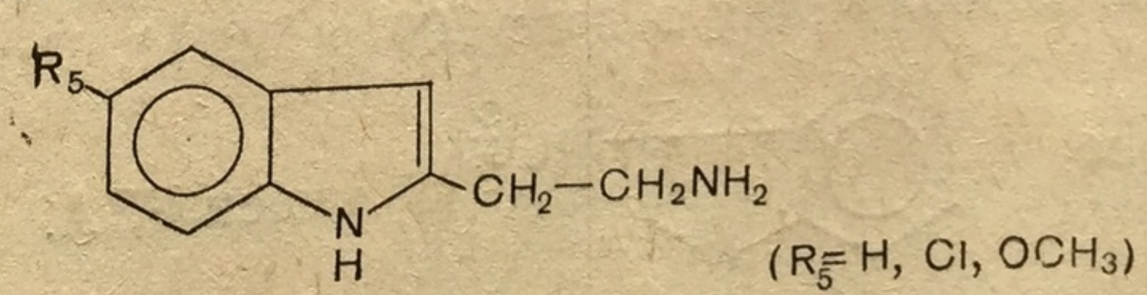


(n=2 преимущественно)

Перемещение ее в положение 1 (т. е. к азоту индольного цикла) приводит к неактивным соединениям [28]:

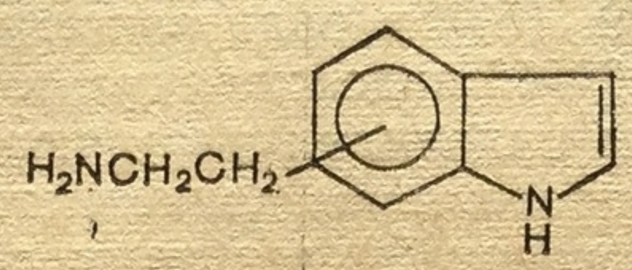


Изотриптамины, содержащие боковую цепь в положении 2, оказались малоактивными:

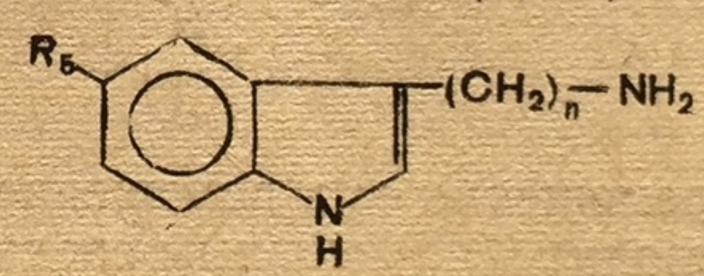


Не показали радиозащитной активности также 2-(N-диэтил)- и 2-(N-фенил)-γ-аминопропилиндолы [63]. До сих пор, видимо,

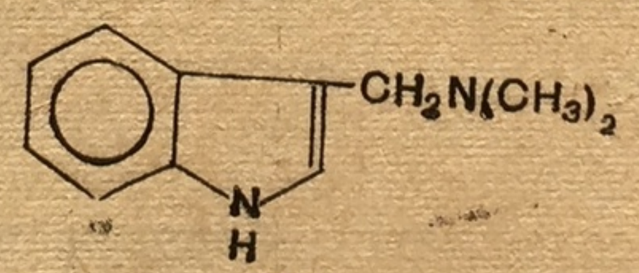
нет данных о радиозащитной активности индолилалкиламинов с аминоэтильной цепочкой в бензольном кольце:



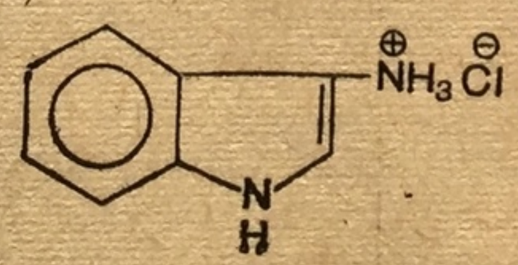
кроме изученных Л. Ф. Семеновым 5-аминометил-1,2-диметилиндола и 5-N-диэтиламиноэтил-1,2-диметилиндола, которые оказались неактивными [63]. Однако к структуре боковой цепи в положении 3 для обеспечения высокой РЗА предъявляются более жесткие требования, чем это имеет место в случае аминотиолов. Число атомов углерода, отделяющих аминогруппу от индольного кольца, должно равняться двум для получения максимального эффекта (у аминотиолов это число может быть 2 и 3 без потери РЗА). Так, в случае триптамина (формула на с. 123, $n=2$) выживаемость мышей при дозе препарата 50 *мг/кг* составляет 20% (доза облучения 700 *р*); γ-индолил-3-пропиламин ($n=3$) и δ-индолил-3-бутиламин ($n=4$, $R_5=H$) в дозе 70 *мг/кг*, так же как и высшие гомологи, в этих условиях были практически не активными. Некоторая активность сохранилась у γ-5-метоксииндолил-3-пропиламина ($n=3$, $R_5=OCH_3$), обеспечивающего в дозе 56 *мг/кг* выживаемость 30% животных, хотя это существенно меньше, чем в случае 5-метокситриптамина ($n=2$, $R_5=OCH_3$) (70% выживаемости при дозе 50 *мг/кг*). Соответствующее производное индолилбутиламина ($n=4$, $R_5=OCH_3$) полностью не активно [28]



Укорочение боковой цепи до одного метиленового звена, правда с неблагоприятным для РЗА N,N-дизамещением аминогруппы, приводит к снижению активности: грамин



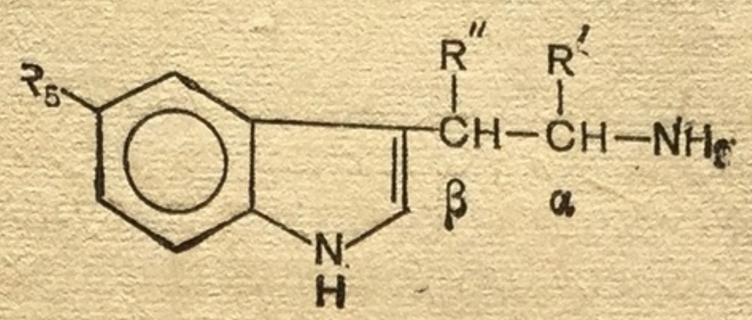
обеспечивает выживаемость 40% мышей при введении 85 *мг/кг* за 1—4 *мин* до облучения в дозе 700 *р* [104]*. Гидрохлорид 3-аминоиндола



лишен РЗА.

* Триптамин, по данным Бака, обеспечивает 100%-ную защиту мышей в этих условиях.

Разветвление боковой цепи в случае индолилалкиламинов также сказывается неблагоприятно на РЗА. В отличие от α- и β-меркаптопропиламинов, обладающих высокой РЗА, α- и β-метилтриптамин ($R'=CH_3$ и $R''=H$, $R_5=H$; $R'=H$, $R''=CH_3$, $R_5=H$) полностью лишены РЗА



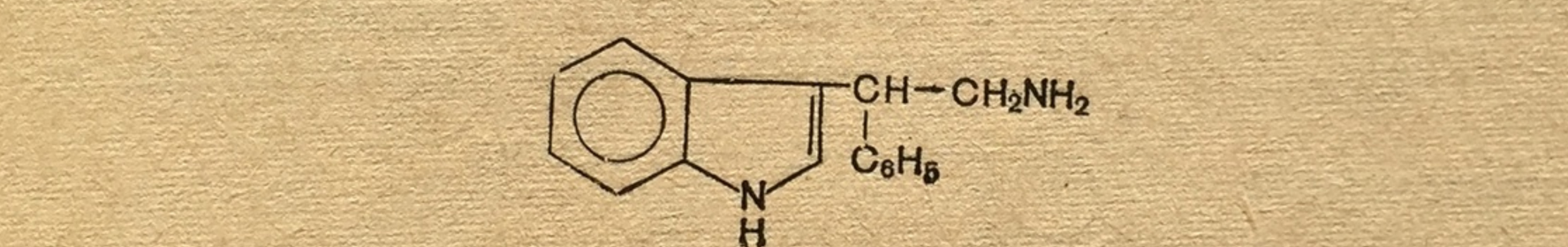
Некоторая активность сохраняется у α-метил-5-фтортриптамина ($R'=CH_3$, $R'=H$, $R_5=F$; выживаемость 30% при дозе 60 *мг/кг*), и α-метил-5-хлортриптамина ($R'=CH_3$, $R''=H$, $R_5=Cl$, выживаемость 12,5% при дозе 65 *мг/кг*), что значительно меньше, чем в случае незамещенных в боковой цепи галоидированных триптаминов ($R'=R''=H$, $R_5=F$ при дозе 56 *мг/кг*, выживаемость 67,5%; $R'=R''=H$, $R_5=Cl$ при дозе 60 *мг/кг*, выживаемость 68%) [28]. В то же время β-метил- и β, β-диметил-5-окситриптамины (благоприятная для активности 5-оксигруппа!) оказались лишенными радиозащитного действия [122].

β-Фенилтриптамин ($R'=R_5=H$, $R''=C_6H_5$)

формально представляющий собой «структурную комбинацию» двух активных протекторов — триптамина и β-фенилэтиламина, полностью лишен радиозащитных свойств.

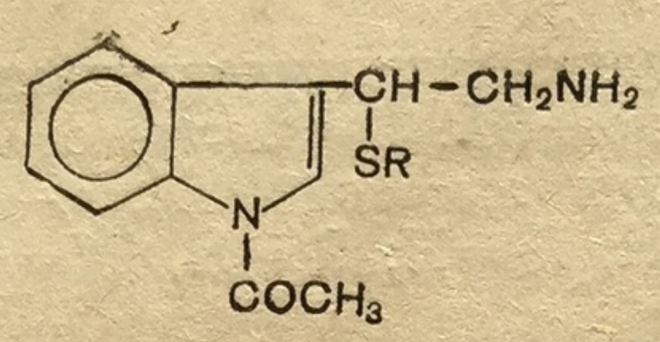
Введение гидроксильных групп в боковую цепь индолилалкиламинов, как правило, снижает РЗА.

Так, α-индолил-3-β-оксиэтиламин [7, 59] обладает слабой радиозащитной активностью, а γ-индолил-3-β-оксипропиламины типа



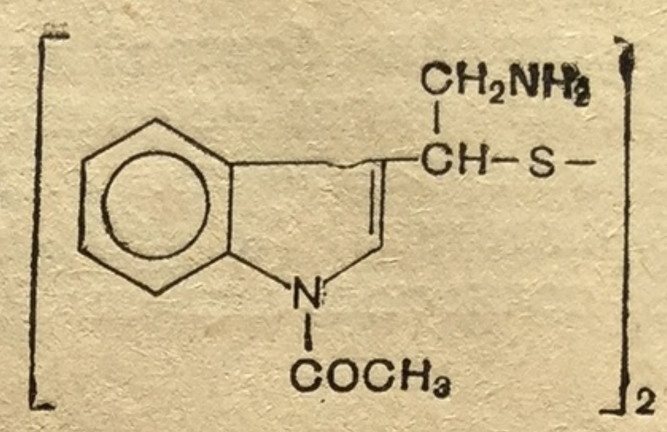
и соответствующие кетоны не обладали радиозащитными свойствами [64].

Нами совместно с О. Д. Шалыгиной и Л. Х. Виноградом были синтезированы и меркаптоаналоги оксиалкиламинов — соединения общей формулы



(R=H, SO_3H)

и

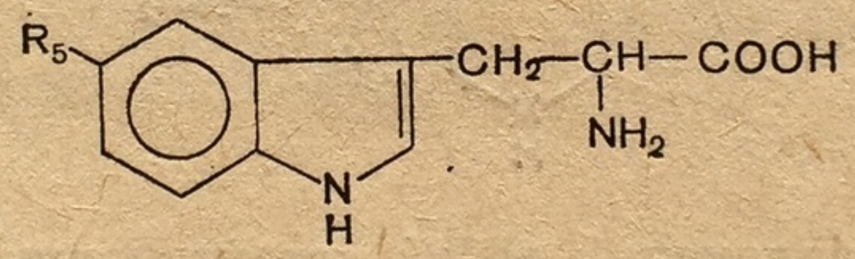


Эти вещества формально содержат две активные группировки: триптаминную и меркаптоаминоэтильную [87].

Соответствующий тиол (R=H) и дисульфид, по данным М. В. Васина, оказались эффективными радиопротекторами (тиол в дозе 108 *мг/кг* обеспечивал выживаемость 55% мышей, соответствующий дисульфид — 20% при введении внутрибрюшинно за 5—10 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 850 *р*, мощность дозы 40—55 *р/мин*). Соль Бунте ($R=SO_3H$) была неактивной. К сожалению, не удалось удалить с индольного азота ацетильную защиту, наличие которой обычно неблагоприятно сказывается на РЗА триптаминов [7]. Каков тип их радиозащитного действия (индолилалкиламинный или аминотиольный), пока не выяснено, хотя, по данным М. Д. Машковского и Г. С. Арутюнян, спазмогенный эффект, характерный для триптаминов, у этих веществ выражен слабо.

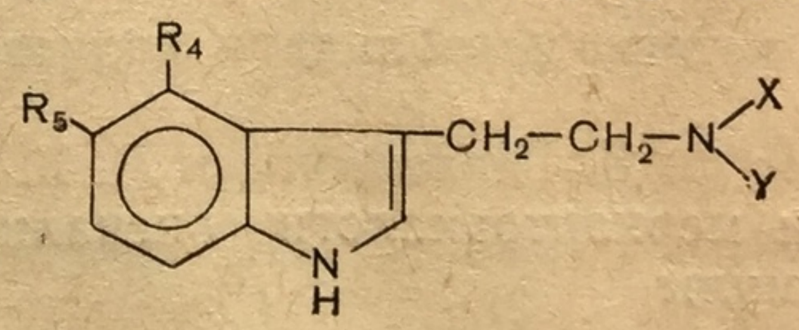
Сугубо формально к замещенным в боковой цепи триптаминам можно отнести и соответствующие аминокислоты.

Триптофан ($R_5=H$) практически лишен радиозащитной активности [157]:



5-Окситриптофан ($R_5=OH$) обладает небольшой РЗА. Доза 250 *мг/кг* за 1 *ч* до облучения (700 *р*) обеспечивает 10%-ную выживаемость мышей при абсолютной гибели в контроле [30, 157]. Эта РЗА, по-видимому, не связана с его превращением in vivo в серотонин [30]. Таким образом, в отличие от серусодержащих радиопротекторов, где цистеин является высокоактивным радиопротектором, аминокислоты индольного ряда обладают незначительной активностью по сравнению с аминами.

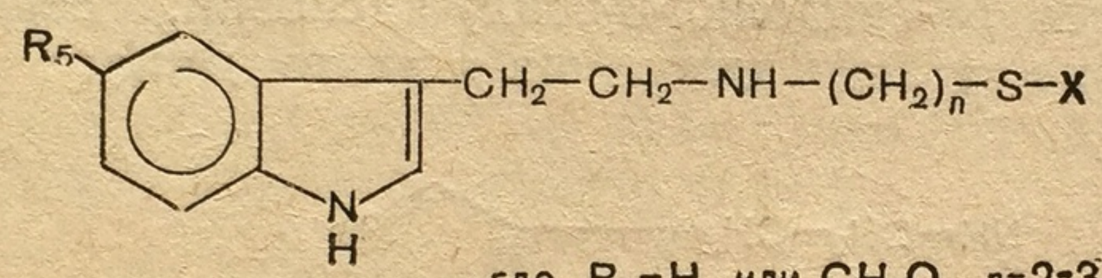
Замещение при азоте боковой цепи. Замещение одного из водородов первичной аминогруппы триптаминов на метильную или этильную несколько уменьшает их РЗА. Хотя N-метилтриптамин ($X=CH_3$, $Y=R_4=R_5=H$) не проявляет РЗА [28], N-монометильное ($X=CH_3$, $Y=R_4=H$, $R_5=OH$)



и N-моноэтильное ($X=C_2H_5$, $Y=R_4=H$, $R_5=OH$) производные серотонина высокоактивны. В то же время N-метил-4-окситриптамин ($X=CH_3$, $Y=R_5=H$, $R_4=OH$) лишен радиозащитных свойств [122]. Это обстоятельство связано со значительно большей РЗА серотонина по сравнению с триптамином и его 4-оксизамещенным.

В случае производных высокоактивного 5-метокситриптамина ($X=Y=R_4=H$, $R_5=OCH_3$, доза 50 *мг/кг*, выживаемость мышей — 70%) даже его N-изопропильное и вторично-бутильное производные сохраняют некоторую РЗА ($X=CH(CH_3)_2$, $Y=R_4=H$, $R_5=OCH_3$, доза 60 *мг/кг*, выживаемость мышей — 10%; $X=CH(CH_3)(C_2H_5)$, доза 65 *мг/кг*, защита 23%) [28]. N, N-диметильные производные триптамина ($X=Y=CH_3$, $R_4=R_5=H$), 5-метокситриптамина ($X=Y=CH_3$, $R_4=H$, $R_5=OCH_3$) [28], серотонина (буфотенин: $X=Y=CH_3$, $R_4=H$, $R_5=OH$), 4-окситриптамина (псилоцин: $X=Y=CH_3$, $R_4=OH$, $R_5=H$) [122] не обладают РЗА (в отличие от аминотиолов, где третичные амины сравнимы по РЗА с первичными).

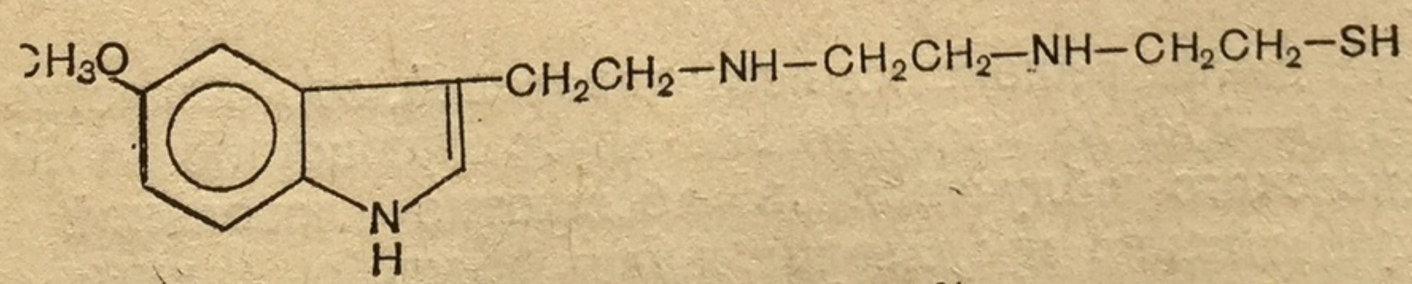
Своеобразными N-алкилтриптаминами являются соединения общей формулы



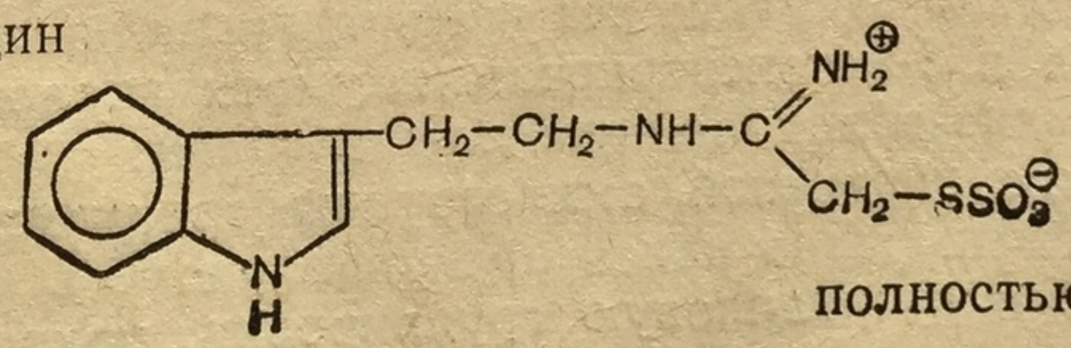
где $R_5=H$ или CH_3O, $n=2$-3, $X=H$ или SO_3H

Эти вещества являются индольными аналогами высокоактивных новых радиопротекторов из группы аминотиолов (см. с. 26). Однако они оказались значительно менее активными в радиозащитном отношении не только по сравнению с цистеамином, но даже с триптамином. Так, тиол ($R_5=OCH_3$, $n=2$, $X=H$) обеспечивает выживаемость 20% мышей при введении 43 *мг/кг* внутрибрюшинно за 5—10 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 850 *р* (при мощности дозы 40—56 *р/мин*), соответствующая соль Бунте ($R_5=OCH_3$, $n=2$, $X=SO_3H$) еще менее активна [73].

Соединение строения

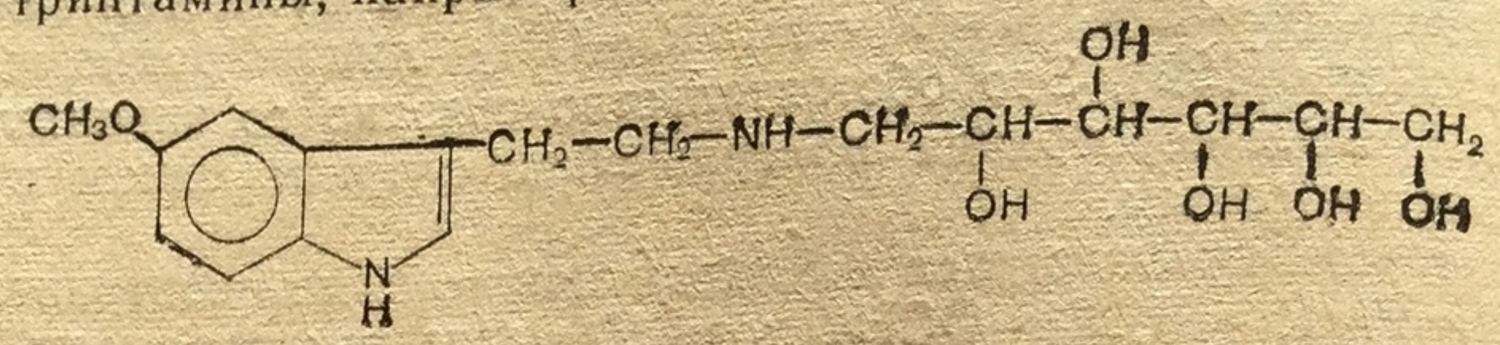


в тех же условиях обусловливает 20%-ную выживаемость мышей, а амидин

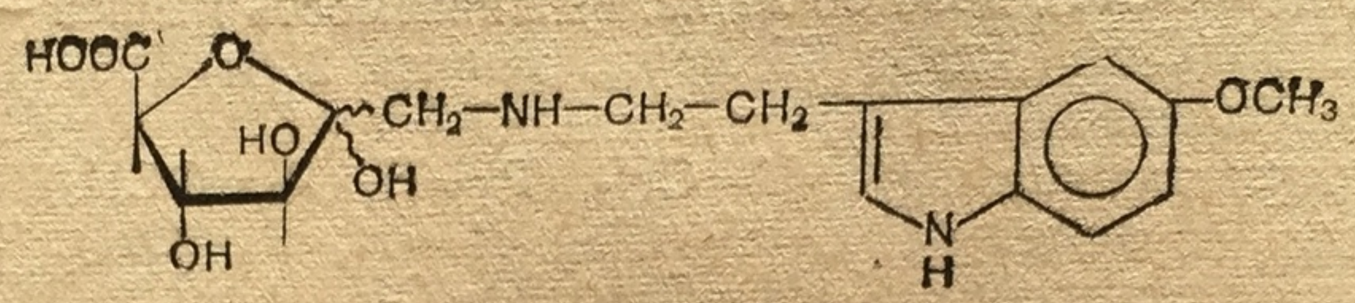


полностью не активен.

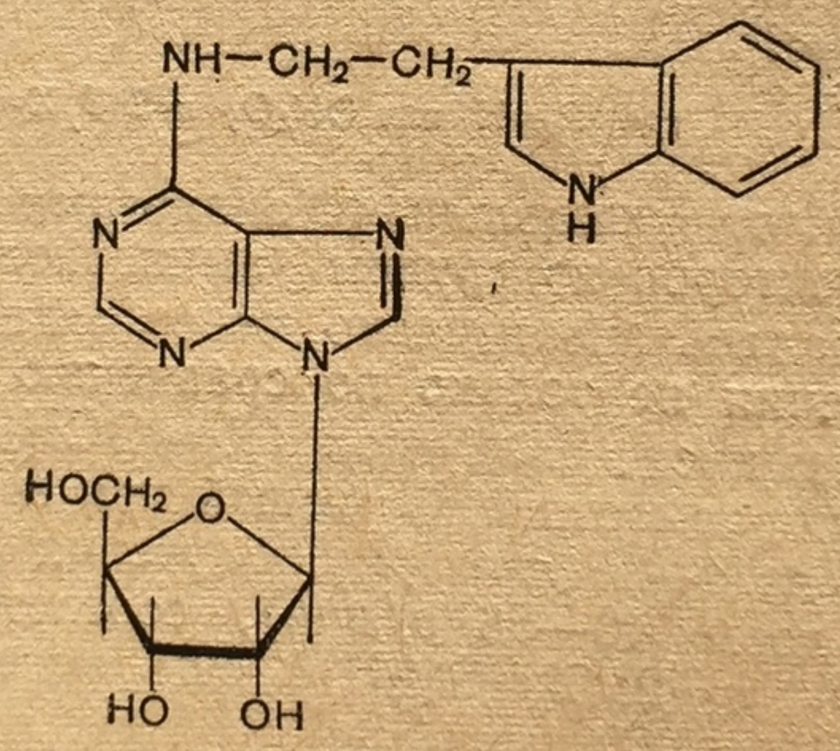
Не обладали РЗА и гидроксилсодержащие N-алкилзамещенные триптамины, например



хотя вещество строения



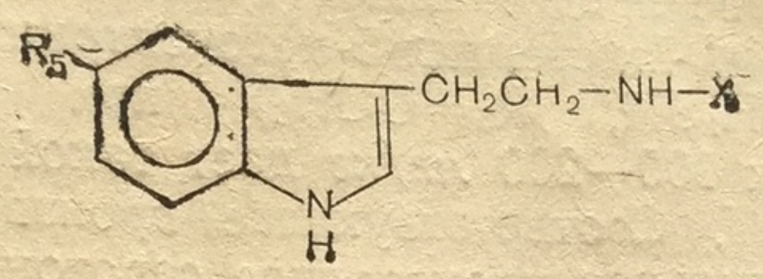
(продукт перегруппировки Амадори N-глюкуронида 5-метокситриптамина) обеспечило выживаемость 25% мышей (введено 366 *мг/кг* внутрибрюшинно, условия те же) [11]. Интересным соединением является N^6-(индолил-3-этил)-аденозин, сочетающий в своей молекуле остатки аденозина и триптамина:



Согласно данным японских исследователей, это вещество при введении 0,10—0,30 *мг* на животное внутрибрюшинно за 15 *мин* до рентгеновского облучения в абсолютно летальной дозе (700 *р*) существенно продлевает жизнь мышей. Данные о выживаемости не приводятся [164а]. К сожалению, авторы, видимо, не сделали попыток получить аденозильные производные серотонина и 5-метокситриптамина, хотя аналогичное производное тирамина обладало определенной РЗА.

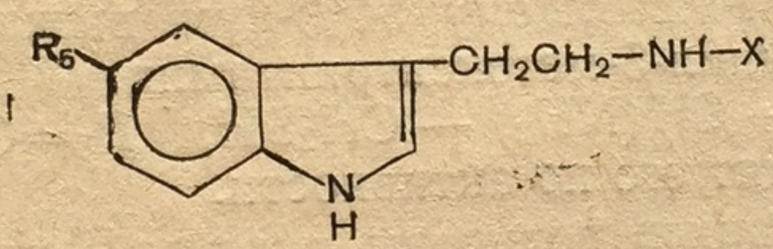
Ацилирование первичной аминогруппы триптаминов карбоновыми кислотами, равно как и превращение ее в мочевинную, тиомочевинную и гуанидиновую группировки, приводит к пол-

ной утрате РЗА.



Так, N-ацетилсеротонин ($X=COCH_3$, $R_5=OH$), мелатотонин ($X=COCH_3$, $R_5=OCH_3$) [122], N-гликолоил-5-МОТ ($X=COCH_2OH$, $R_5=OCH_3$), уреидо- ($X=CO—NH_2$, $R_5=H$ и OCH_3) и тиоуреидо-производные ($X=CS—NH_2$, $R_5=OCH_3$) совершенно не активны. Очень слабую активность проявляет 5-метоксииндолил-3-этилгуанидин ($X=C(=NH)NH_2$, $R_5=OCH_3$), введение в дозе 70 *мг/кг* обеспечивает 20%-ную защиту мышей). Однако триптамиды фосфорной кислоты активны. Так, мононатриевая соль 5-метоксииндолил-3-этиламида фосфорной кислоты ($X=PO(OH)ONa$, $R_5=OCH_3$) по активности не уступает исходному амину, что связано, вероятно, с легкостью ее гидролиза в организме [28].

Специального рассмотрения требует вопрос об ацилировании триптаминов аминокислотами и пептидами. Синтез этих соединений осуществлен нами совместно с Л. А. Щукиной, А. Д. Неклюдовым и Л. А. Даванковой в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР [22, 23, 53, 89—91]. Общая формула их следующая:



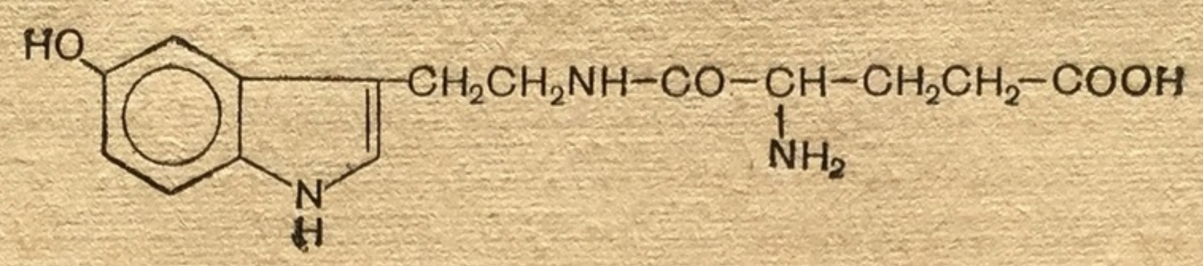
где X — остаток аминокислоты или пептида, $R_5=OCH_3$ или OH.

Радиозащитная активность N-аминокислотных производных триптаминов сильно зависит от природы ацилирующей аминокислоты. В случае алифатических аминокислот высокая активность наблюдается у N-глицил-5-метокситриптамина ($X=COCH_2NH_2$, $R_5=OCH_3$, доза 77 *мг/кг*, выживаемость 57%), N-глицилсеротонина ($X=COCH_2NH_2$, $R_5=OH$), N-*L*-α-аланил-5-метокситриптамина ($X=COCH(NH_2)—CH_3$, $R_5=OCH_3$) и т. д. Их активность близка к радиозащитной активности исходных аминов. В случае β- и γ-аминокислот ($X=—CO—CH_2CH_2—NH_2$, $R_5=OCH_3$ и $X=—CO—CH_2CH_2CH_2—NH_2$ и $R_5=OCH_3$) активность резко падает. То же справедливо и для ароматических аминокислот. N-*L*-α-Глутамил-5-метокситриптамин ($X=—CO—CH(NH_2)CH_2CH_2COOH$, $R_5=OCH_3$) обладает высокой, а N-*L*-аргинил-5-МОТ ($X=—CO—CH(NH_2)—CH_2CH_2CH_2NH—C(=NH)NH_2$, $R_5=OCH_3$) — средней активностью [28].

9 Зак. 477

Особый интерес представляют триптамиды серусодержащих аминокислот. N-*L*-Цистеинил-5-метокситриптамин ($X = CO - CH(NH_2) - CH_2SH$, $R_5 = OCH_3$) при внутрибрюшинном введении в дозах 100—200 *мг/кг* дает такой же защитный эффект, как 5-МОТ. Соответствующее производное цистина не активно. Цистеинильное производное серотонина несколько менее активно, чем исходный амин [22].

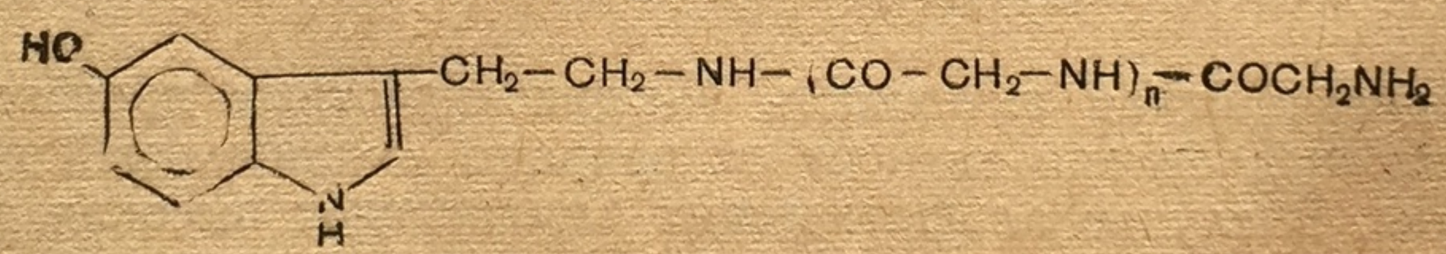
Интересным соединением оказался *L*-α-глутамил-5-окситриптамин (глюмитан):



Он обладает высокой РЗА при низкой токсичности. Введение же остатков аргинина и лизина в аминогруппу серотонина приводит к увеличению токсичности и снижению РЗА.

Специально должен быть отмечен тот факт, что утяжеление аминогруппы в результате введения небольших пептидных остатков не снижает радиозащитной активности и приводит к получению хороших радиопротекторов. Так, N-глицил-глицил-5-метокситриптамин ($X = -CO - CH_2 - NH - COCH_2NH_2$, $R_5 = OCH_3$), введенный мышам в дозе 95 *мг/кг*, обеспечивает выживаемость 57,5% и не уступает по активности исходному 5-метокситриптамину ($X = H$, $R_5 = OCH_3$), введенному в дозе 59 *мг/кг* и обеспечивающему 54%-ную выживаемость [28], а N-*L*-цистеинил-глицил-5-метокситриптамин ($X = -CO - CH_2NH - CO - CH(NH_2) - CH_2SH$, $R_5 = OCH_3$) даже несколько превосходит его по активности.

Интересные данные получены в ряду N-глицилсеротонинов. Эти соединения общей формулы

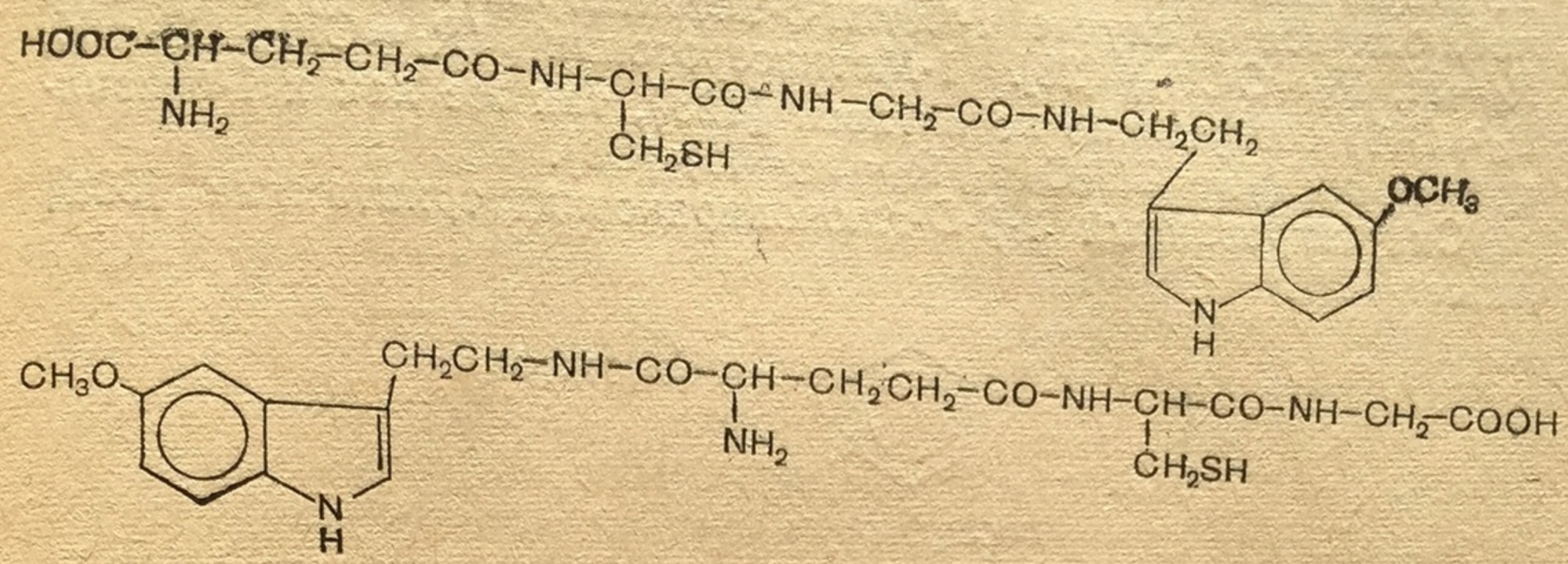


обладают выраженной РЗА вплоть до вещества с шестью остатками глицина (более высокие пептиды не получались). После введения препаратов мышам внутрибрюшинно в дозе 0,1 *ммоль/кг* за 5 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 900 *р* зарегистрирована следующая выживаемость подопытных животных на 30-е сутки при абсолютной гибели в контроле, %:

$n = 0$	50	$n = 3$	35
$n = 1$	50	$n = 4$	30
$n = 2$	40	$n = 5$	35

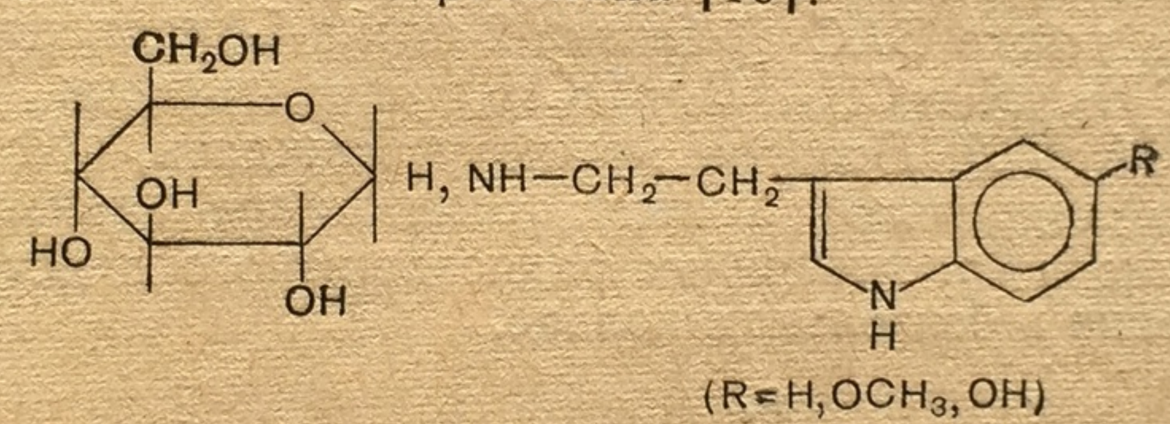
Следует продолжить синтез подобных соединений с другими аминокислотами, а также изучить их поведение в условиях кислотно-основного и ферментативного катализа.

Активность синтезированных глутатионильных производных 5-метокситриптамина не превышала активности указанных соединений [22]:



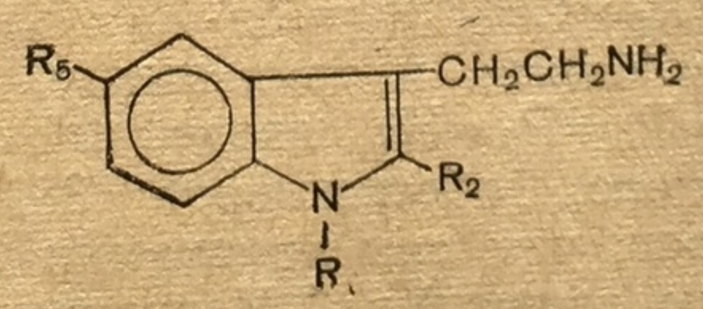
Аминоацильные и пептидные производные триптаминов достаточно устойчивы в условиях кислотно-основного гидролиза и, по-видимому, действуют в организме без предварительных метаболических превращений. Большой интерес представляют синтез и изучение радиозащитной активности аналогичных соединений с большими пептидами.

Нами осуществлен также синтез N-гликозидов триптамина, 5-метокситриптамина и серотонина [10]:



Эти соединения обладают РЗА, близкой к активности исходных аминов. Так как они чрезвычайно легко гидролизуются в водных средах, их РЗА должна быть, видимо, приписана самим триптаминам.

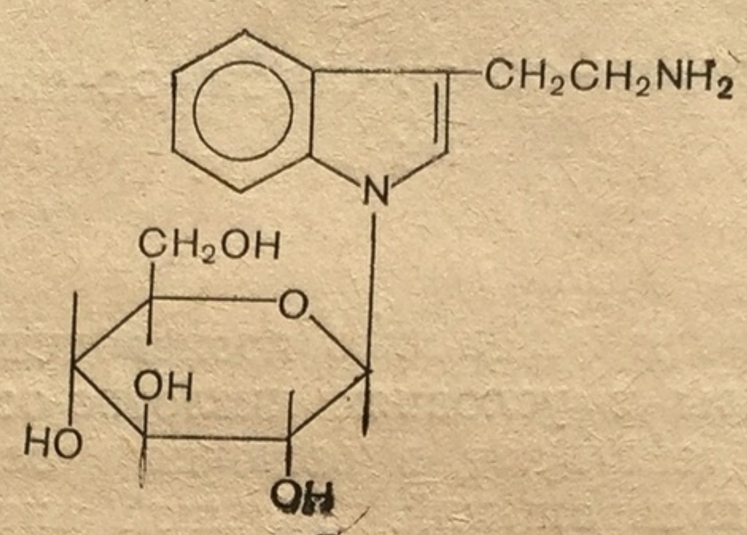
Замещение в пиррольном кольце.



Введение заместителей в 1-е положение индольного цикла, т. е. к пиррольному азоту, приводит к резкому уменьшению или полной утрате РЗА. Так, 1-метилтриптамин ($R_1=CH_3$, $R_2=R_5=H$), введенный мышам в дозе 82 *мг/кг* (внутрибрюшинно до облучения в дозе 700 *р*), обеспечивает 10%-ную выживаемость (при абсолютной гибели в контроле), триптамин ($R_1=R_2=$

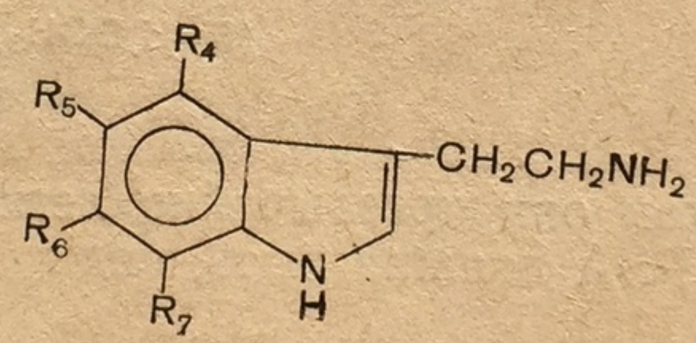
$=R_5=H$) в дозе 75 *мг/кг* в тех же условиях обеспечивает 21%-ную выживаемость. Еще более резкое падение активности наблюдается в случае 1-метил-5-метокситриптамина ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_5=OCH_3$) [28]. 1-Метилсеротонин ($R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_5=OH$) совершенно не активен [123], так же как и 1-бензилтриптамин ($R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=R_5=H$) [62].

Синтезированный 1-β-*D*-глюкопиранозид триптамина [59а] лишен РЗА:



Аналогично действует и замещение в положении 2 индольного цикла: 2-метилтриптамин ($R_1=R_5=H$, $R_2=CH_3$), 2-метил-5-метокситриптамин ($R_1=H$, $R_2=CH_3$, $R_5=OCH_3$) и 5-метокситриптамин-2-карбоновая кислота ($R_1=H$, $R_2=COOH$, $R_5=OCH_3$), а также БАС (1-бензил-2-метил-5-метокситриптамин) ($R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=CH_3$, $R_5=OCH_3$) практически полностью лишены РЗА [28]. Поэтому можно утверждать, что любое замещение в пиррольном кольце триптаминов сказывается неблагоприятно в отношении их радиозащитного действия.

Замещение в бензольном кольце.



Алкил- и арилзамещенные. 4-($R_4=CH_3$, $R_5=R_6=R_7=H$) и 6-метилтриптамины ($R_6=CH_3$, $R_4=R_5=R_7=H$) по своей противолучевой активности близки к триптамину, а 5-метилтриптамин ($R_5=CH_3$, $R_4=R_6=R_7=H$), введенный в дозе 54 *мг/кг* мышам внутрибрюшинно, обеспечивает 38,3%-ную защиту, т. е. более эффективен, чем сам триптамин (в дозе 50 *мг/кг* обеспечивает 23%-ную защиту). 7-Метилтриптамин ($R_7=CH_3$, $R_4=R_5=R_6=H$) практически лишен радиозащитных свойств.

Таким образом, уже на этих простейших примерах видно, что замещение в положении 5 индольного цикла триптамина приводит к некоторому увеличению активности [28]. Еще более высокоактивен 5-этилтриптамин ($R_5=C_2H_5$, $R_4=R_6=R_7=H$), который в дозе 58 *мг/кг* обеспечивает 65%-ную выживаемость [28, 63], но радиозащитная активность резко падает практи-

чески до нуля при дальнейшем «утяжелении» заместителей (5-пропил-, 5-бутил- и 5-фенилтриптамины). Полностью замещенный в бензольном кольце 4, 5, 6, 7-тетраметилтриптамин ($R_4=R_5=R_6=R_7=CH_3$) совершенно лишен противолучевых свойств [28].

Галогенозамещенные. Введение атомов хлора в положения 4, 6 и 7 индольного кольца триптамина приводит к резкому снижению РЗА в случае 6-хлортриптамина ($R_6=Cl$, $R_4=R_5=R_7=H$) и полной ее утрате у 4- и 7-хлорзамещенных. В то же время 5-хлортриптамин ($R_5=Cl$, $R_4=R_6=R_7=H$), введенный в дозе 60 *мг/кг* мышам внутрибрюшинно до облучения в дозе 700 *р*, обеспечивает 68%-ную выживаемость, т. е. является высокоактивным радиопротектором, сильно превосходящим по активности триптамин (при дозе 50 *мг/кг* дает 20%-ную выживаемость). Такая же высокая активность сохраняется при введении в положение 5 других галогенов: фтора, брома и иода [28].

Окси-, алкокси- и меркаптозамещенные. Радиозащитные свойства 5-окситриптамина (серотонина) хорошо известны [28, 157], и по сей день он остается одним из наиболее эффективных радиопротекторов. 4-Окситриптамин ($R_4=OH$, $R_5=R_6=R_7=H$) является малоактивным соединением (12,5% выживаемости мышей при дозе облучения 900 *р* по сравнению со 100%-ной выживаемостью в случае серотонина); 6- и 7-окситриптамины практически не активны [28, 122].

5-Метокситриптамин ($R_5=OCH_3$, $R_4=R_6=R_7=H$), гидрохлорид которого был назван мексамином *, по своей РЗА не уступает серотонину, а может быть, даже несколько превосходит его [28, 39, 95, 121]. Оба эти вещества значительно активнее как радиопротекторы, чем триптамин, и могут обеспечить в оптимальных условиях 100%-ную защиту мышей от γ-облучения. Радиозащитная эффективность мексамина доказана и для других лабораторных животных (крысы, собаки, обезьяны) [63, 81, 86]. Он защищает при внутрибрюшинном введении шерстяной покров мышей от эпиляционного действия ионизирующего излучения [8]. 4-, 6- и 7-Метокситриптамины практически лишены радиозащитных свойств [28].

Относительно РЗА 5-этокситриптамина ($R_5=OC_2H_5$, $R_4=R_6=R_7=H$) существовали противоречивые данные. Так, было показано, что в дозе 100 *мг/кг* он обеспечивает выживаемость только 36% мышей, что значительно меньше защиты от мексамина и даже триптамина [28]. Наоборот, югославские исследователи указали на его высокую РЗА [121]. Это противоречие было разрешено М. В. Васиным, показавшим, что высокие дозы препарата (45—90 *мг/кг*) оказывают высокое защитное

---

* Исчерпывающий обзор радиозащитных свойств мексамина см. в работе [11а].

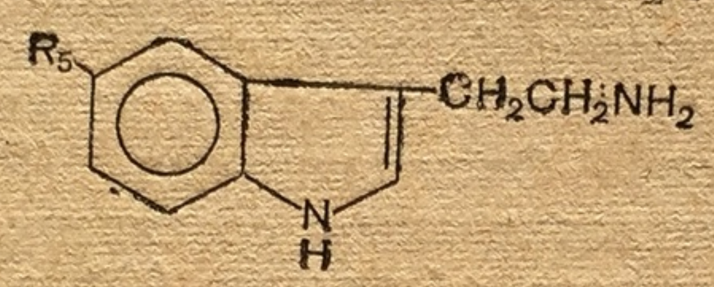
действие (80—90% выживаемости мышей при введении внутрибрюшинно за 5 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 900 *р* при мощности дозы 87 *р/мин*), т. е. в этих условиях 5-этокситриптамин по РЗА не отличается от серотонина или мексамина. Однако при уменьшении дозы препарата его РЗА резко падает, что не характерно для последних (доза 10 *мг/кг* 5-этокситриптамина уже не защищает мышей от гибели).

5-Пропокси-($R_5 = OC_3H_7$) и 5-*н*-бутокси-($R_5 = OC_4H_9$) триптамины обладают небольшой РЗА, а 5-фенокси-($R_5 = OC_6H_5$) и 5-бензилокси-($R_5 = OCH_2C_6H_5$) триптамины, а также 5-аллилокси-($R_5 = OCH_2 — CH = CH_2$) и 5-пропаргилокси-($R_5 = — O — C \equiv CH$) триптамины лишены ее полностью [28].

Исключительно интересно, что синтезированные и изученные нами 5-оксиалкоксипроизводные триптамина оказались высокоактивными радиопротекторами [68, 77] (табл. 27).

Таблица 27

Радиозащитные свойства 5-оксиалкоксипроизводных триптамина

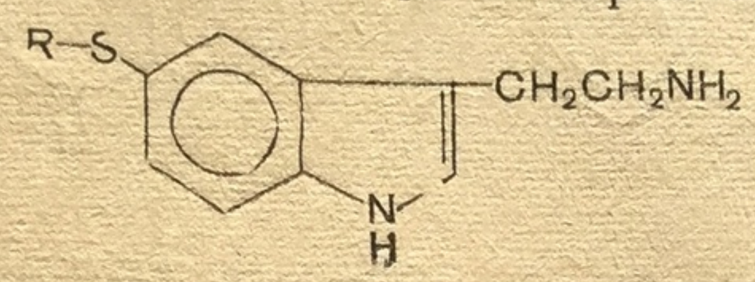


R_5	Доза препарата, *мг/кг*	Выживаемость мышей к 30 суткам, %
$HO — CH_2 — CH_2 — O —$	102	80
$CH_3O — CH_2 — CH_2 — O —$	108	50
$C_2H_5O — CH_2 — CH_2 — O —$	114	30
$HO — CH_2 — CH(OH) — CH_2O —$	43—114	60
$CH_3OCH_2 — CH(OH) — CH_2O —$	120	30
$C_2H_5OCH_2 — CH(OH) — CH_2O —$	135	50
$H_2N — CH_2 — CH(OH) — CH_2O —$	53	0
$(CH_3)_2NCH_2 — CH(OH) — CH_2O —$	67	30
$CH_3 — CH(OH) — CH_2O —$	108	40
$HO — CH_2 — CH_2 — O — CH_2 — CH(OH) — CH_2O —$	32	0

Примечание. Препараты вводили внутрибрюшинно за 5—10 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 850 *р* (мощность дозы 40—50 *р/мин*). Абсолютная гибель мышей в контроле.

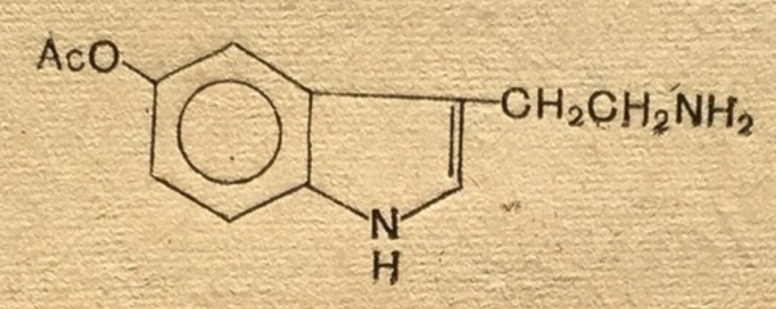
Сейчас трудно сказать, с чем связана такая высокая активность при достаточно «тяжелых» заместителях в положении 5 индольного кольца триптамина. Необходимо глубокое фармакологическое и биохимическое изучение этих соединений. В частности, надо установить, не происходит ли in vivo отщепления гликольной или глицериновой группировки с образованием серотонина. Однако такими данными мы пока не располагаем.

Тиоаналог серотонина (5-меркаптотриптамин R=H)

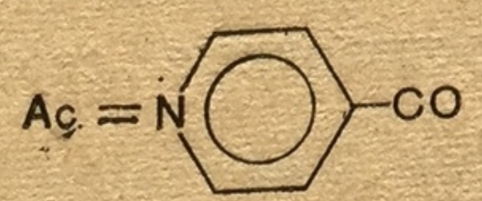


оказался высокоактивным радиопротектором [120], 5-метилмеркаптотриптамин умеренно активен [63].

5-Ацилоксизамещенные триптамины (сложные эфиры серотонина). Высокая РЗА серотонина и некоторых его О-алкильных производных заставила нас синтезировать ряд сложных эфиров 5-окситриптамина и изучить их РЗА



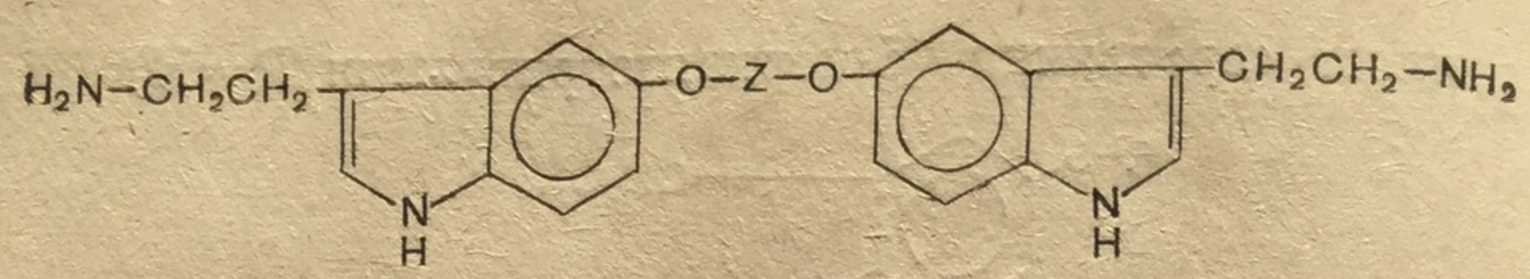
Получены О-фосфат серотонина $Ac=PO(OH)_2$ [50], сложные эфиры с монокарбоновыми кислотами жирного, ароматического и гетероциклического рядов [51], дикарбоновыми кислотами этих же рядов (33), аминокислотами [34] и т. д. При этом установлено, что ацилирование фенольного гидроксила серотонина монокарбоновыми кислотами жирного ряда существенно не снижало его радиозащитных свойств ($Ac=COCH_3$, 90% выживаемости мышей при введении 170 *мг/кг* внутрибрюшинно, γ-облучение Co^{60} в дозе 850—900 *р*), однако удлинение углеродной цепи ацильного остатка приводило к увеличению токсичности. Остатки ароматических кислот — бензойной и *п*-аминобензойной — в общем влияют неблагоприятно, либо уменьшая активность, либо повышая токсичность соединения. То же относится к остатку фенилуксусной кислоты. Однако ацилирование фенольного гидроксила 5-ОТ никотиновой и особенно изоникотиновой кислотой



(выживаемость ~75% при 85 мг/кг)

(условия те же) дает высокоактивные и сравнительно малотоксичные радиопротекторы. Карбамоилоксигруппа в положении 5 триптамина ($Ac=CH_3NH-CO$ и т. д.) приводит к снижению РЗА, возможно, вследствие резкого увеличения токсичности [15].

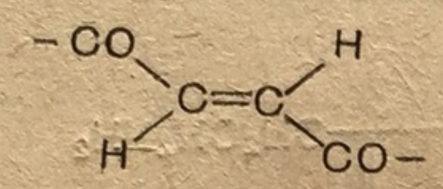
Ярко выраженной противолучевой активностью (при введении препарата внутрибрюшинно за 5 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 850 *р*) обладают О-эфиры серотонина и дикарбоновых кислот жирного и ароматического рядов [6]:



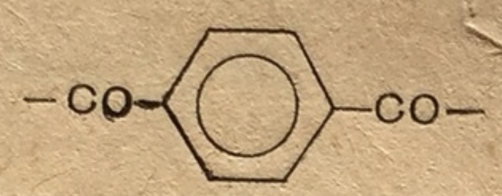
Z = —CO—CH_2—CH_2—CO— (выживаемость 75% при 39 мг/кг)

—CO—$(CH_2)_4$—CO— (63% при 37 мг/кг)

—CO—$(CH_2)_8$—CO— (68% при 45 мг/кг)

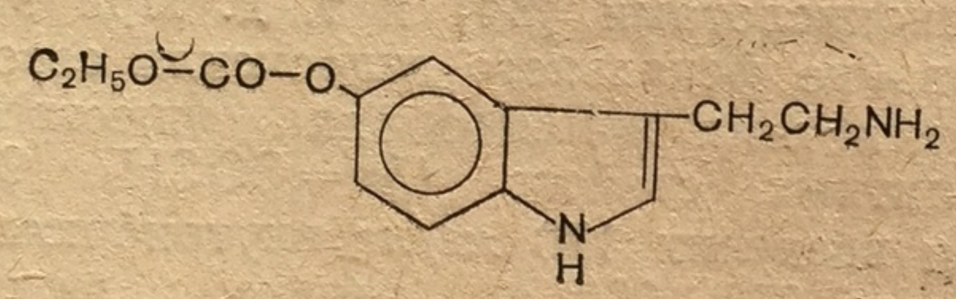


(70% при 39 мг/кг)



(95% при 42 мг/кг)

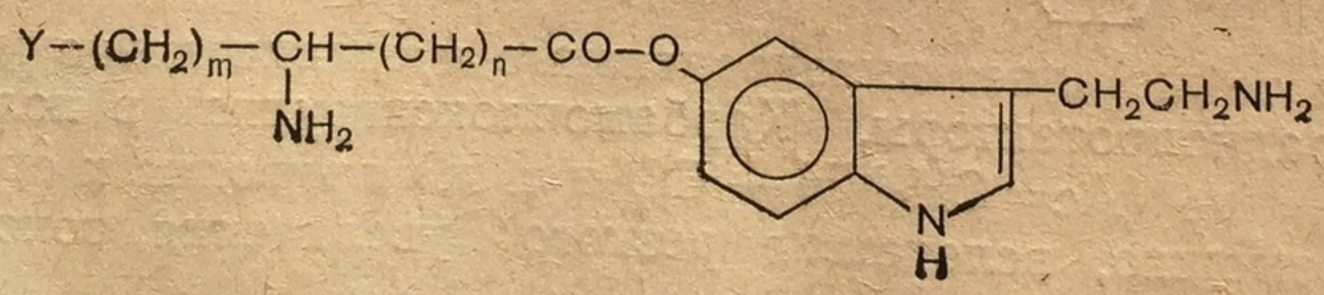
Высокой эффективностью, но и высокой токсичностью обладают карбонаты серотонина. Например,



(выживаемость 90% при 57 мг/кг)

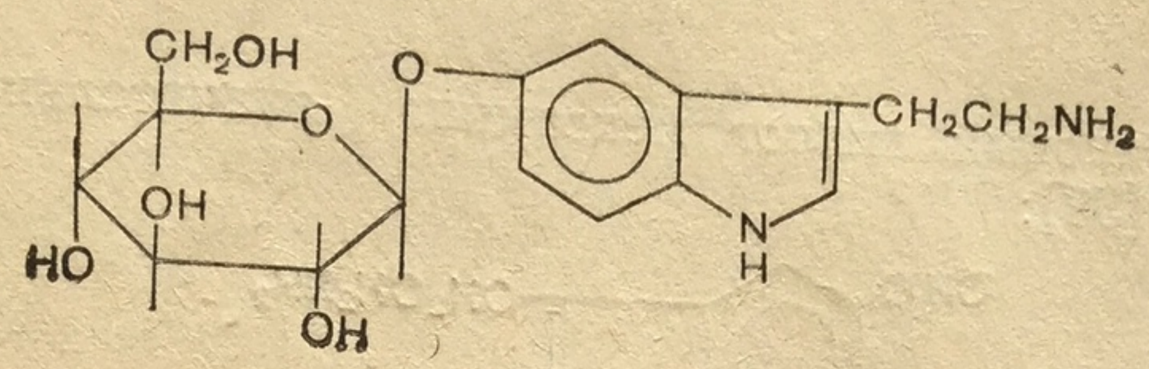
О-ацильные производные серотонина практически не гидролизуются по механизму кислотно-основного катализа при pH организма [43а]. Ферментативный гидролиз их находится в стадии изучения. Однако высокая токсичность многих из них по сравнению с серотонином дает возможность предположить, что их действие не связано с предварительным гидролизом до серотонина.

Разнообразные О-аминоацильные производные серотонина типа:

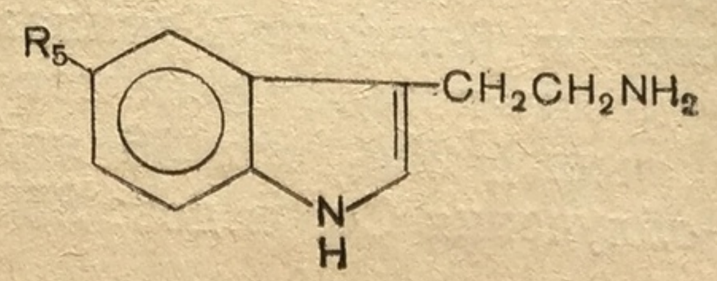


обладают высокой РЗА, но их действие, вероятно, объясняется легкостью гидролиза с освобождением серотонина.

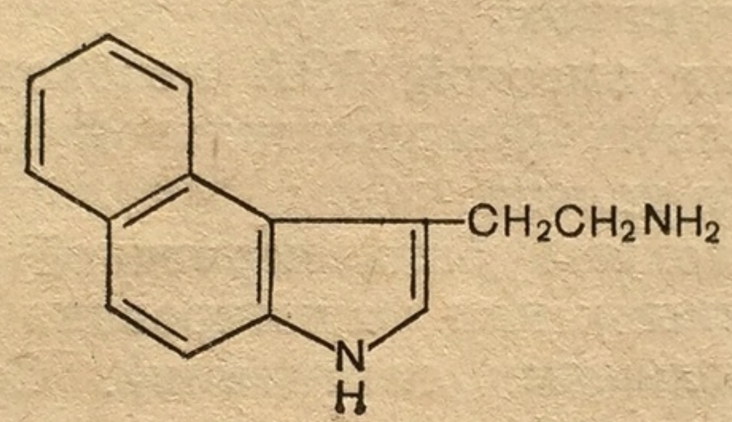
О-*гликозиды серотонина*. Синтезированный нами О-(β-*D*-глюкопиранозил)серотонин обладает слабой РЗА [38]:



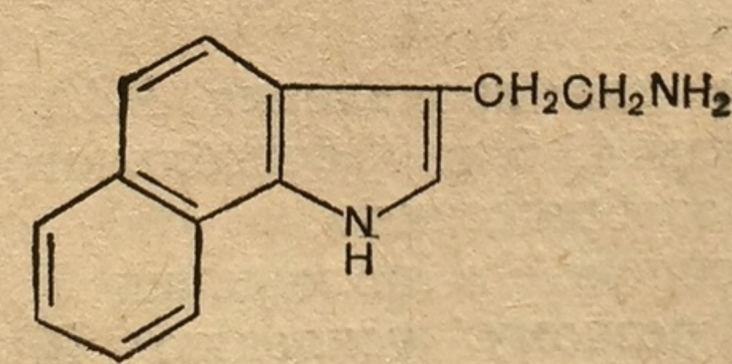
Прочие замещенные триптамины и их гетероаналоги.



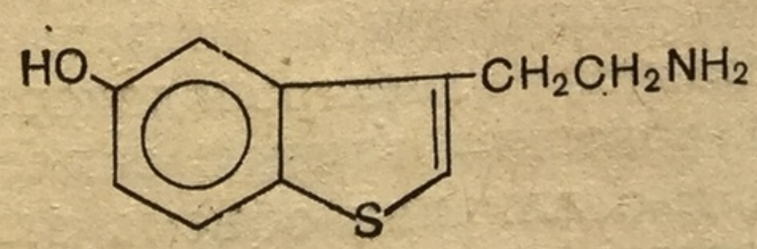
5-Ацетилтриптамин ($R_5 = COCH_3$) обладает выраженной РЗА (76% защиты мышей при 75 *мг/кг* внутрибрюшинно). Сульфамидное производное ($R_5 = H_2N - SO_2$) мало активно [28]. 5-Нитротриптамин ($R_5 = NO_2$) лишен РЗА. 5-Аминотриптамин ($R_5 = NH_2$) не проявил РЗА. β-4,5-Бензиндолил-3-этиламин



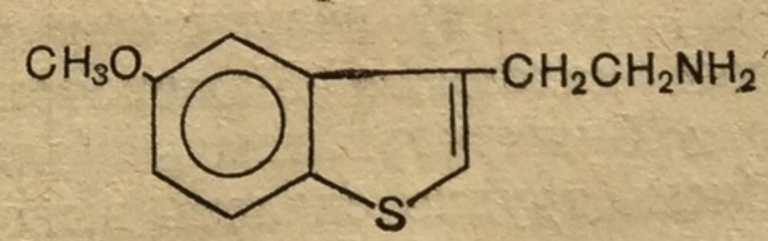
оказался хорошим радиопротектором (выживаемость мышей 70% при 50 *мг/кг* внутрибрюшинно), его 6,7-изомер практически лишен РЗА [28]:



Бензотиофеновый аналог серотонина («*SAS*») (*а*) оказался эффективным протектором (55% защиты мышей по сравнению с 85%-ной защитой от серотонина). Соответствующий аналог мексамина (*б*) был не активен (121):

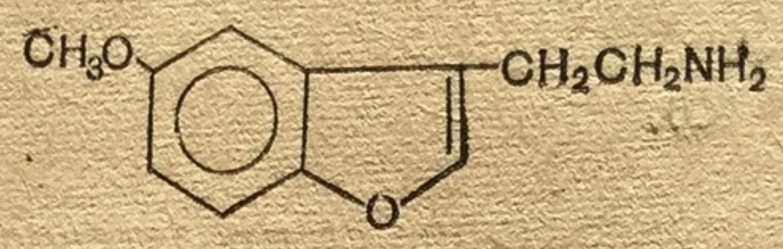


а

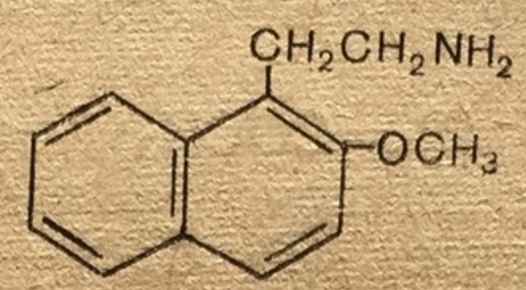


б

Бензофурановый аналог мексамина значительно уступал ему по РЗА [35]:



β-Нафтил-1-этиламин и β-нафтил-2-этиламин были лишены РЗА. Некоторую активность показал β-(2-метоксинафтил-1)этиламин (выживаемость мышей 20% при 36 *мг/кг* внутрибрюшинно за 5—10 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 850 *р*):



Приведенные данные позволяют сделать следующие выводы о связи радиозащитной активности с химическим строением в ряду индолилалкиламинов:

1. Для проявления высокой РЗА необходима группировка триптамина, т. е. наличие β-аминоэтильной боковой цепи в положении 3 индольного кольца.

2. Аминогруппа должна быть первичной (за исключением N-монометилзамещенных) или ацилирована аминокислотами (соответственно небольшими пептидами). Создается впечатление, что эти аминогруппы необходимы для взаимодействия с рецепторами.

3. Любое замещение в пиррольном кольце неблагоприятно для проявления РЗА, так как, по-видимому, мешает конформационному соответствию индольного цикла с соответствующим участком рецептора.

4. Неблагоприятно для проявления РЗА и наличие заместителей в положениях 4, 6 и 7 бензольного кольца индола, возможно, по тем же соображениям.

5. Наличие заместителей в положении 5 индольного кольца часто приводит к резкому усилению РЗА 5-замещенных триптаминов по сравнению с самим триптамином. Не удается связать это влияние с электронодонорными или электроноакцепторными свойствами заместителей: среди высокоактивных соединений есть вещества с электронодонорными группами (5-метил, 5-этил, 5-окси, 5-метокси и т. д.), чисто электроноакцепторными (ацетильная группа) и донорно-акцепторными (галогены). В ряду неактивных в радиозащитном отношении соединений находятся 5-аминотриптамин (электронодонорная группа) и 5-нитротриптамин (электроноакцепторный заместитель). Очень трудно сделать вывод и о влиянии объема заместителя в положении 5. С одной стороны, максимум активности

ограничен такими группами, как этильная, этокси, ацетильная. С другой — наличие полигидроксильных, довольно объемистых цепей приводит к активным соединениям.

6. Очень заманчиво, хотя для этого и нет достаточных оснований, связать РЗА индолилалкиламинов с электронодонорными свойствами индольного кольца, в частности с ярко выраженной способностью образовывать комплексы с переносом заряда: РЗА аналогов высокоактивных индольных протекторов с бензотиофеновым и бензофурановым циклами значительно ниже, чем у соответствующих индолов. Очень интересны высокая РЗА триптаминового аналога 4,5-бензиндола и отсутствие ее у 6,7-бензтриптамина, а также у β-1- и β-2-нафтилэтиламинов.

Эти сугубо формальные данные должны быть коррелированы с аналогичными фармакологическими зависимостями. Попытка такого анализа будет сделана ниже.

ФАРМАКОЛОГИЯ

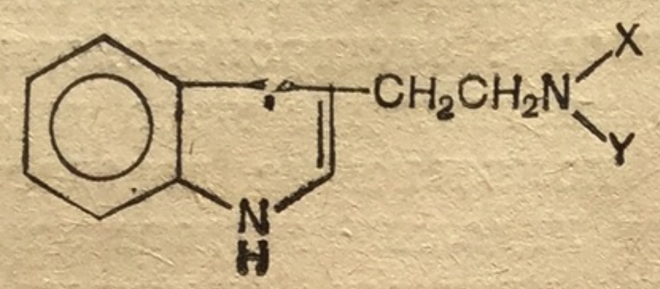
Фармакология индолилалкиламинов изучена весьма подробно и исчерпывающе освещена в монографии, вышедшей в 1966 г. под редакцией Эрспамера [129—132]. В нашей стране классические исследования в этой области выполнены школами В. В. Закусова (они обобщены в его прекрасной монографии [32] и докторских диссертациях его учеников — И. Н. Пидевич [55] и А. П. Гилева [13]) и М. Д. Машковского (см. кандидатские диссертации его учеников: Г. С. Арутюнян [3], Т. К. Трубицыной [80], М. Э. Каминки [36], В. П. Ланского [43]). Поэтому ниже фармакология индолилалкиламинов будет изложена кратко и в той мере, в какой это помогает связать ее с их радиозащитными свойствами.

Токсичность. Большинство индолилалкиламинов обладает сравнительно низкой токсичностью. Так, в случае гидрохлорида триптамина ($R'=R''=H$) $ЛД_{50}$ для мышей при подкожном введении составляет 504 *мг/кг* [125]. Введение в α-положение боковой цепи алкильных групп ($R'=CH_3$, $R''=H$, гидрохлорид — индопан; $R'=C_2H_5$, ацетат — моназа) усиливает токсичность вследствие сильного возбуждающего действия этих веществ на ЦНС. Так, $ЛД_{50}$ индопана для мышей составляет при внутрибрюшинном введении 192,5 *мг/кг*, моназы — 182,5 *мг/кг*, гидрохлорида β-метилтриптамина ($R''=CH_3$, $R'=H$) — 325 *мг/кг* [80]. При этом появляется характерный для фенамина эффект усиления токсичности при содержании экспериментальных животных в одной клетке. «Групповая токсичность» ($ЛД_{50}$) при внутрибрюшинном введении указанных соединений составляет соответственно 28, 59,5, 175 *мг/кг*.

Алкилирование азота боковой цепи аминогруппы триптамина также приводит к повышению токсичности, причем по-

Таблица 28

Токсичность производных триптамина при алкилировании азота боковой цепи аминогруппы



X	Y	ЛД$_{50}$, *мг/кг*
CH_3	H	200
C_2H_5	H	167
C_3H_7	H	77
$(CH_3)_2CH$	H	205
C_4H_9	H	65
$(CH_3)_2CHCH_2$	H	167
$C_6H_5CH_2$	H	200
C_8H_{17}	H	32
CH_3	CH_3	167
C_2H_5	C_2H_5	77
C_3H_7	C_3H_7	56

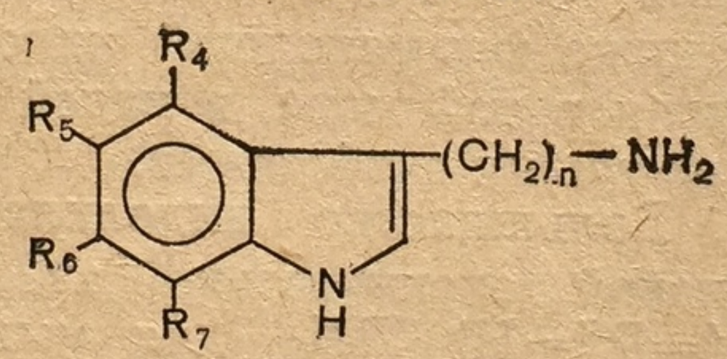
Примечание. Препараты вводили мышам в виде гидрохлоридов внутрибрюшинно.

следнее идет параллельно с увеличением числа и «утяжелением» заместителей [132] (табл. 28).

N-ацилирование (в том числе и аминокислотами в случае производных α-метилтриптамина) приводит даже при сохранении основной фармакологической картины к значительному снижению токсичности, см., например, кандидатскую диссертацию [80] (табл. 29).

Замещение в пиррольном кольце на алкилы, видимо, не очень сильно изменяет токсичность. Так, при внутривенном введении мышам ЛД$_{50}$ для гидрохлоридов 1-метил- и 1-бензил-α-метилтриптаминов составляет соответственно 69 и 47 *мг/кг* по сравнению с индопаном — 45 *мг/кг* [80].

Наоборот, введение заместителей в бензольное кольцо триптамина в зависимости от их характера и положения может резко изменить токсичность соединения

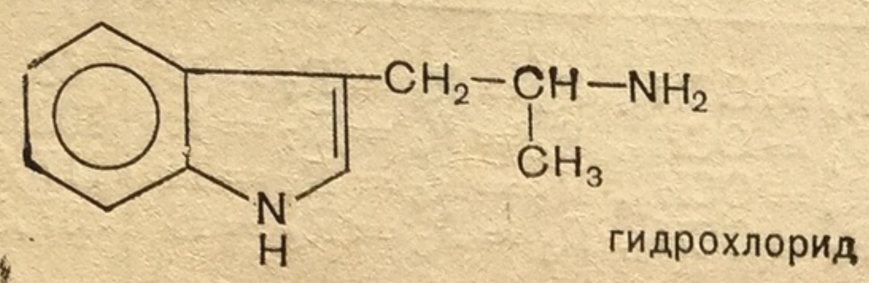
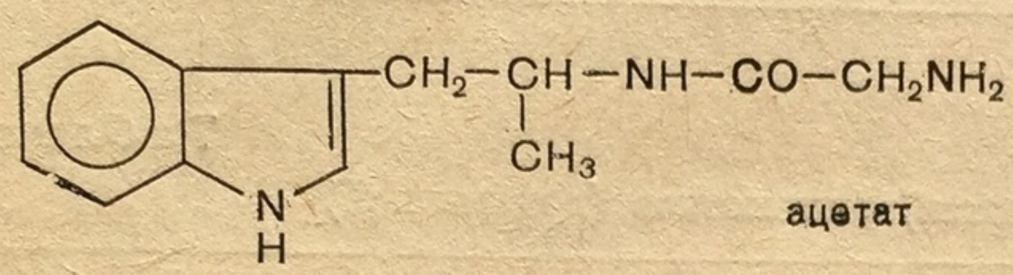
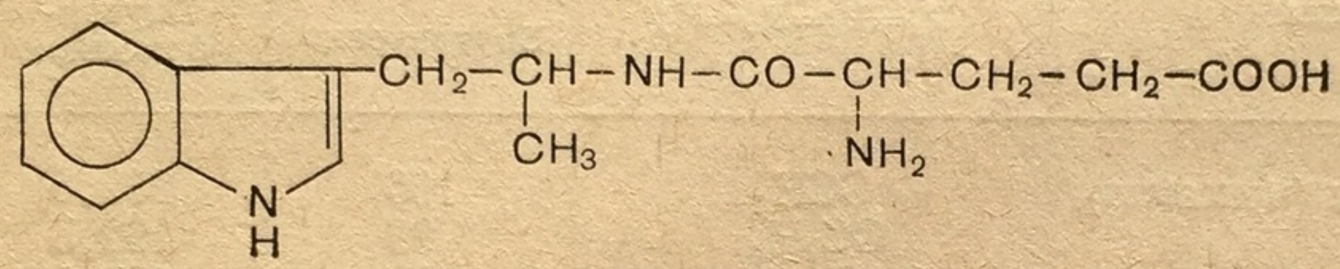


Так, ЛД$_{50}$ для 5-метилтриптамина ($R_5=CH_3$, $R_4=R_6=R_7=H$, $n=2$, условия те же) составляет 200 *мг/кг* [132], 5-фтортриптамина ($R_5=F$, $R_4=R_6=R_7=H$, $n=2$, введение подкожное) — 439 *мг/кг* [125] и т. д.

Наиболее изучена токсичность серотонина ($R_5=OH$, $R_4=R_6=R_7=H$, $n=2$) и его производных. Острая токсичность различных солей серотонина (малеат, сукцинат, адипинат, креатинин-сульфат) была изучена М. Д. Машковским и М. Э. Каминкой [46]. В расчете на основание при внутривенном введении мышам ЛД$_{50}$ оказалась практически одинаковой (серотонин-малеат — 158 *мг/кг*, серотонин-сукцинат — 162 *мг/кг*, серотонин-адипинат — 164 *мг/кг*, серотонин-креатинин-сульфат — 153 *мг/кг*).

Таблица 29

Токсичность N-ацилированных производных α-метилтриптамина [80]

Структурная формула	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
 гидрохлорид	29,1
 ацетат	54,3
	57

Примечание. Препарат, рассчитанный на основание, вводили мышам внутривенно.

Токсичность 5-метокситриптамина, его гомологов и аналогов изучена Г. С. Арутюнян [3]. $ЛД_{50}$ гидрохлорида 5-метокситриптамина (мексамин, $R_5=OCH_3$, $R_4=R_6=R_7=H$, $n=2$) для различных видов животных в расчете на основание составляет: для мышей — 85 *мг/кг* (внутривенно), 519 *мг/кг* (подкожно), 490 *мг/кг* (внутрь); для крыс — 23 *мг/кг* (внутривенно). Эрспамер приводит следующие значения $ЛД_{50}$ для гидрохлорида: для мышей — 60 *мг/кг* (внутривенно), 750 *мг/кг* (подкожно); для крыс — 600 *мг/кг* (подкожно) [132]. Таким образом, мексамин оказывается близким по токсичности к серотонину или несколько более токсичным.

Токсичность гомологов 5-метокситриптамина — гидрохлоридов γ-5-метоксииндолил-3-пропиламина ($R_5=OCH_3$, $R_4=R_6=R_7=H$, $n=3$) и δ-5-метоксииндолил-3-бутиламина ($R_5=OCH_3$, $R_4=R_6=R_7=H$, $n=4$) не отличается практически от токсичности мексамина. Близки по токсичности и изомерные метокситриптамины [3] (табл. 30).

«Утяжеление» радикала в 5-алкокси(арилокси)-группе ведет к увеличению токсичности [3] (табл. 31).

Токсичность О-ацильных производных серотонина сильно зависит от природы ацилирующей кислоты [15, 51] (табл. 32).

N-ацетилирование боковой цепи серотонина и 5-метокситриптамина приводит обычно к снижению токсичности. Так, мелатонин значительно менее токсичен, чем мексамин [3] (табл. 33).

Таблица 30

Токсичность изомерных метокситриптаминов (для мышей)

Гидрохлориды	R (n=2)	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	
		Внутривенно	Подкожно
4-Метокситриптамин	$R_4 = OCH_3$, $R_5 = R_6 = R_7 = H$	66	440
5-Метокситриптамин (мексамин)	$R_5 = OCH_3$, $R_4 = R_6 = R_7 = H$	102,5	620
6-Метокситриптамин	$R_6 = OCH_3$, $R_4 = R_5 = R_7 = H$	117,5	645
7-Метокситриптамин	$R_7 = OCH_3$, $R_4 = R_5 = R_6 = H$	87,5	—

Таблица 31

Токсичность 5-алкокси(арилокси)триптаминов (для мышей)

Гидрохлориды	R_5 (R_4=R_6=R_7=H)	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	
		Внутривенно	Внутрибрюшинно
5-Метокситриптамин (мексамин)	OCH_3	106	212,5
5-Этокситриптамин	OC_2H_5	90	192,5
5-Пропокситриптамин	$н$-OC_3H_7	90	158,5
5-Изопропокситриптамин	i-OC_3H_7	86	185,0
5-Бутокситриптамин	$н$-OC_4H_9	68	137,5
5-Феноксиприптамин	OC_6H_5	58	117,5

В случае N-аминоацильных и пептидных производных серотонина и 5-метокситриптамина иногда наблюдается увеличение, а иногда сильное уменьшение (производные глутаминовой кислоты) токсичности (табл. 34) [47].

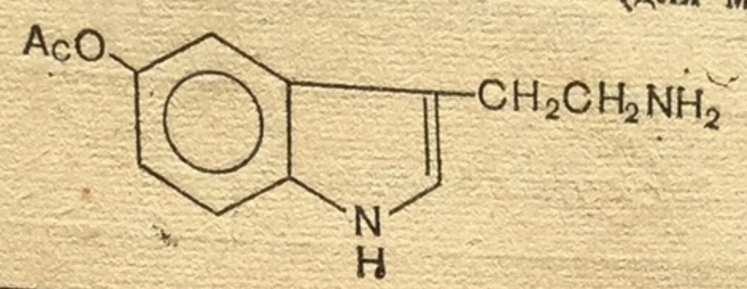
Очень малой токсичностью ($ЛД_{50}$ равна 950 *мг/кг* при внутривенном введении мышам) обладает N-*L*-α-глутамил-5-окситриптамин (глюмитан) [36].

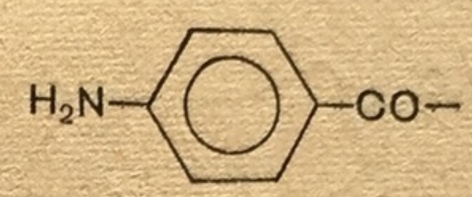
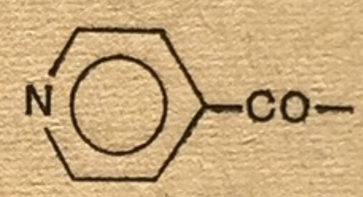
Влияние на гладкую мускулатуру. Сосудосуживающее действие. Одним из наиболее характерных свойств триптаминов является их способность оказывать спазмогенное действие на гладкую мускулатуру матки, кишечника, бронхов, кровеносных сосудов и т. д. в опытах как на изолированных органах, так и на целых животных.

Триптамин вызывает сокращение изолированной кишки морской свинки и кролика, матки кролика, крысы и морской свинки, полоски дна желудка крысы, кольца сонной артерии овцы. Он оказывает сосудосуживающее действие в опытах на изолированном ухе кролика. По всем этим показателям триптамин действует слабее серотонина приблизительно в 100 раз [126]. Увеличение расстояния между индольным кольцом и

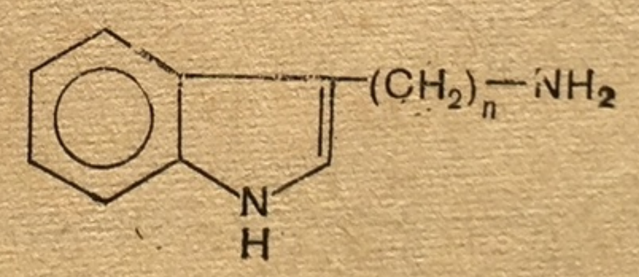
Таблица 32

Токсичность О-ацильных производных триптамина (для мышей) [15]



Препарат	Ac	$ЛД_{50}$, *мк/кг* (внутрибрюшинно)
Гидрохлорид 5-ацетилокситриптамина	CH_3CO—	392,6
Ацетат 5-бутироилокситриптамина	$CH_3(CH_2)_2$—CO—	157,9
Ацетат 5-капроноилокситриптамина	$CH_3(CH_2)_4$—CO—	60,26
Ацетат 5-энантоилокситриптамина	$CH_3(CH_2)_5$—CO—	63,10
Ацетат 5-фенилацетилокситриптамина	C_6H_5—CH_2—CO	62,0
Дигидрохлорид 5-*n*-аминобензоилокситриптамина		107,2
Ацетат изоникотиноилокситриптамина		380,2
Гидрохлорид 5-метилкарбамоилокситриптамина	CH_3NHCO—	29,92

первичной аминогруппой приводит к сильному ослаблению спазмогенных свойств. Так, в ряду изученных гомологов триптамина (от $n=2$ до $n=11$):



гомотриптамин ($n=3$) по действию на рог матки уступает триптамину ($n=2$) в 10 раз, а δ-индолил-3-бутиламин — в 1000 раз. Дальнейшее удлинение цепи приводит к утрате спазмогенной активности. Эти соединения менее активны, чем триптамин, и по другим показателям (сосудосуживающее действие, сокращение третьего века у кошки и т. д.) [2].

Перемещение боковой β-аминоэтильной цепочки из по-

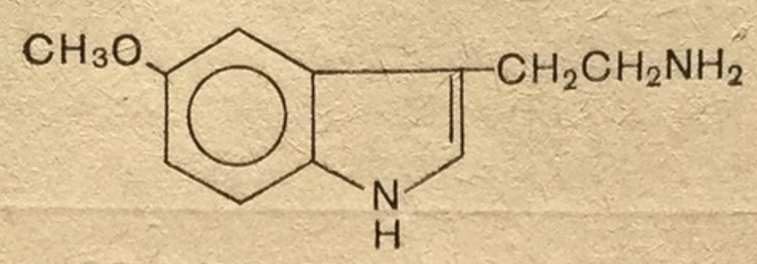
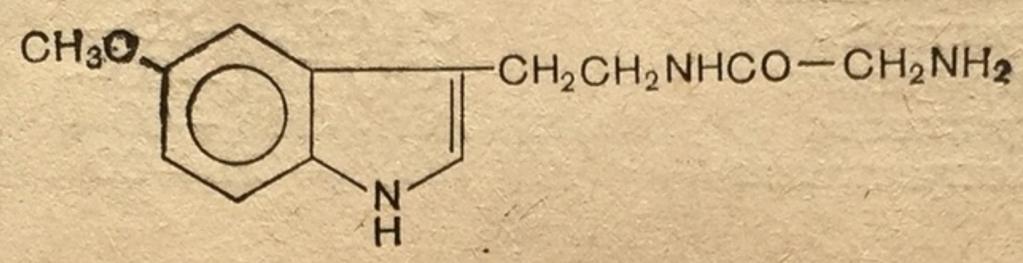
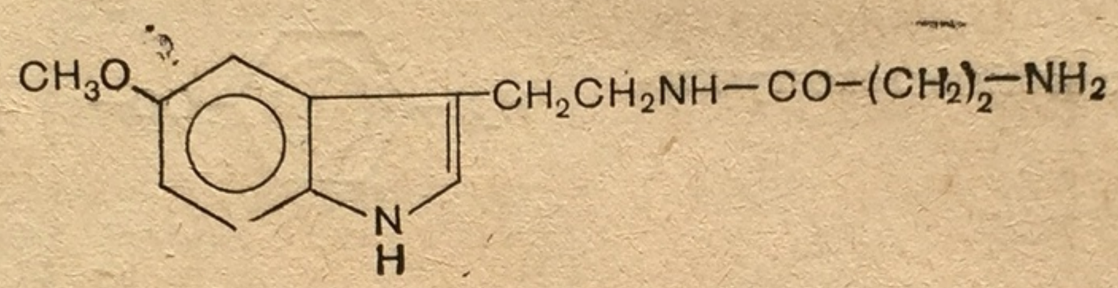
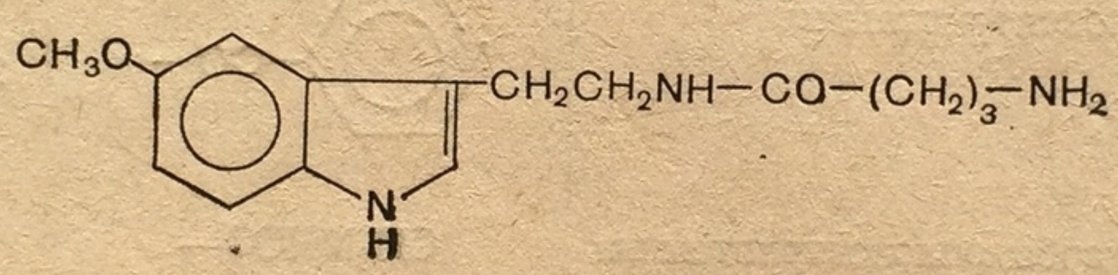
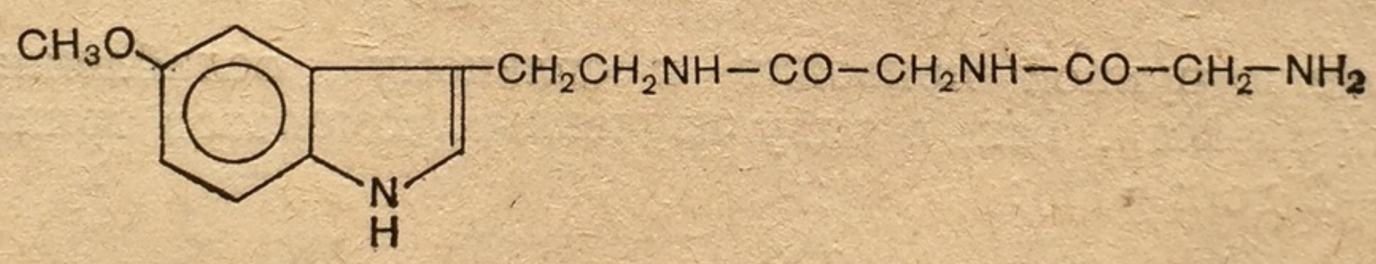
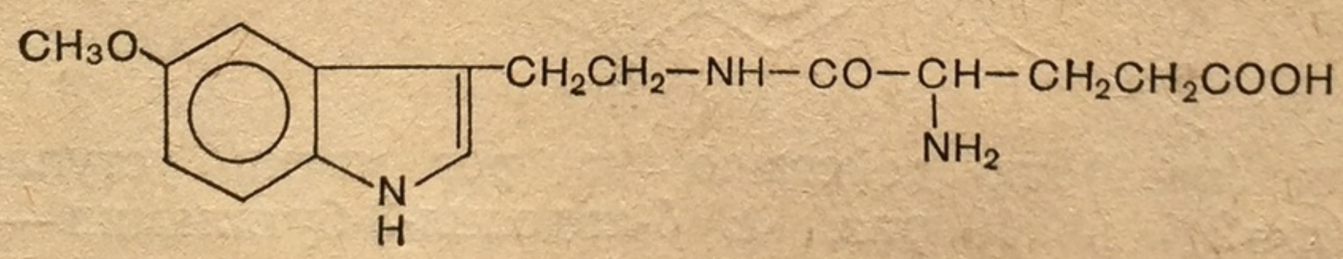
Таблица 33

Сравнительная токсичность мексамина и мелатонина (для мышей)

Препарат	$ЛД_{50}$ (на основание), *мг/кг*	
	Внутривенно	Внутрь
Мелатонин	125	930
Мексамин	85	490

Таблица 34

Структура и токсичность для мышей N-аминоацильных и пептидных производных мексамина [47]

Структурная формула	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
	90
	37
	28
	39
	93
	360

Примечание. Внутривенное введение при расчете на основание.

ложения 3 индольного кольца в положение 2 или 1 приводит к резкому ослаблению спазмогенного действия на гладкую мускулатуру [107].

Индопан (гидрохлорид α-метилтриптамина) в опытах на изолированном роге матки крысы оказал характерное для серотонина спазмогенное действие в разведении $1 \cdot 10^{-6}$—$1 \cdot 10^{-5}$ (серотонин вызывает такое же действие в разведении $1 \cdot 10^{-8}$).

В опытах на сосудах изолированного по Кравкову—Писемскому уха кролика уменьшение количества оттекающих капель на 50% наблюдалось при разведении $1 \cdot 10^{-6}$. Ацетат α-этилтриптамина (моназа) по этим показателям существенно не отличается от индопана. Сосудосуживающие свойства β-метилтриптамина выражены значительно слабее, чем в случае индопана [80].

Моно- и диалкилирование аминогруппы боковой цепи триптамина сравнительно мало отражается на их спазмогенной активности по отношению к изолированным органам [130]. Сосудосуживающее действие триптамина и N, N-диметилтриптамина в опытах на изолированном ухе кролика практически одинаково [29].

Ацилирование первичной аминогруппы триптаминов (в том числе и аминокислотами) снижает спазмогенное действие на изолированные органы с гладкой мускулатурой и сосудосуживающее действие на изолированном ухе кролика [80] (табл. 35).

Таблица 35

Сравнительное сосудосуживающее действие триптаминов с ацилированной первичной аминогруппой

Препарат	Разведение	Уменьшение числа капель, %
Индопан	$1 \cdot 10^{-5}$	50 (43—57)
Ацетат N-глицил-α-метилтриптамина	Эквимолекулярное	30 (27—33)
Тартрат β-аланил-α-метилтриптамина	То же	25 (12—38)
Тартрат γ-аминобутирил-α-метилтриптамина	»	30 (23—37)
L-α-глутамил-α-метилтриптамин (глютрамин)	»	40 (35—45)

Данных по влиянию введения алкильных групп в пиррольное кольцо триптамина на спазмогенное действие немного. Но, видимо, введение метильной группы в положения 1 и 2 сильно снижает спазмогенное действие на изолированные органы [130] и сосудосуживающее действие на ухо кролика [29].

Замещение в бензольном кольце оказывает исключительно сильное влияние на спазмогенную активность триптаминов, причем она сильно зависит от характера заместителя и его положения (оно максимально в случае 5-окситриптамина). Перемещение гидроксила в другие положения бензольного кольца приводит к снижению активности, умеренному в случае 4-окситриптамина и значительному для 6- и 7-оксизамещенных триптаминов. Все другие заместители дают значительно менее активные вещества. Ниже приводятся некоторые данные из таблицы Эрспамера [130; ср. 107] (табл. 36).

10 Зак. 477

Таблица 36

Спазмогенная активность триптаминов, замещенных в бензольном кольце

Препарат	Стимулирующее действие на изолированные органы с гладкой мускулатурой*					РЗА (условно)
	Матка крысы	Желудок крысы	Сердце моллюска	Ухо кролика	Подвздошная кишка морской свинки	
Триптамин	176; 210	408; 933	22	20	280	+
5-Метилтриптамин	173	184; 620	—	—	—	+
5-Хлортриптамин	—	100	—	—	—	++
5-Аминотриптамин	11	—	1,3	23	22	0
4-Окситриптамин	11	1,8	15	22	26	+
5-Окситриптамин (серотонин)	1	1	1	1	1	++
6-Окситриптамин	0	460	47	155	0	0
7-Окситриптамин	0	—	0	1300	0	0
5-Метокситриптамин	9,6; 8	20; 39	0,5	5,4	9	++
6-Метокситриптамин	0	1520	174	480	400	0

* Эквимолекулярные концентрации (серотонин принят за единицу).

Сосудосуживающее действие различных триптаминов на изолированном ухе кролика изучено П. Г. Жеребченко совместно с нами [29] (табл. 37).

Спазмогенное действие на изолированные органы с гладкой мускулатурой, в том числе и сосудосуживающее действие 5-метокситриптамина, его аналогов и гомологов, подробно исследовано Г. С. Арутюнян [3]. Ею показано, что по спазмогенному действию на мускулатуру изолированного рога матки крысы мексамин (гидрохлорид 5-метокситриптамина) уступает серотонину в 2 раза, на кишечник морской свинки — в 100—200 раз, на кишечник кролика — в 10 раз. На изолированное ухо кролика мексамин и серотонин оказывают почти одинаковое действие. В опытах на целых животных (кошки) мексамин вызывал бронхоспазм в той же дозе, что и серотонин.

Изомерные метокситриптамины также обладают спазмогенным действием, но значительно более слабым, чем мексамин. Так, одинаковое сокращение рога матки вызывали следующие концентрации препаратов: мексамин в разведении $1 \cdot 10^{-9}$, гидрохлорид 4-метокситриптамина — $1 \cdot 10^{-4}$—$2 \cdot 10^{-4}$; гидрохлорид 6-метокситриптамина в разведении $2 \cdot 10^{-4}$ оказывает слабый и непостоянный эффект; гидрохлорид 7-метокситриптамина в разведении $2 \cdot 10^{-4}$ действует слабее, чем 4-МОТ. В опытах на изолированном ухе кролика число оттекающих капель в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ мексамин (5-МОТ) уменьшает на 50%, гидрохлориды 4-МОТ, 6-МОТ и 7-МОТ — на 25—30%. Последние сла-

Таблица 37

Влияние различных триптаминов на просвет сосудов изолированного уха кролика и их условная РЗА

Препарат	Уменьшение количества капель, % исходного		РЗА (условно)	Препарат	Уменьшение количества капель, % исходного		РЗА (условно)
	по данным работы [29]	по данным работы [3]			по данным работы [29]	по данным работы [3]	
Триптамин	42		+	4-Метокситриптамин	15		—
4-Хлортриптамин	31		—	5-Метокситриптамин	62	45,8	++
5-Хлортриптамин	62		++	6-Метокситриптамин	19		—
6-Хлортриптамин	24		+	7-Метокситриптамин	16		—
7-Хлортриптамин	25		—	5-Этокситриптамин	52	32,8	++
5-Фтортриптамин	62		++	5-Пропокситриптамин	56	28,3	+
5-Бромтриптамин	60		++	5-Бутокситриптамин	58	16,5	—
5-Иодтриптамин	59		++	5-Феноксиптриптамин	—	9,6	—
5-Окситриптамин (серотонин)	70	50,2	++				

бее мексамина и по способности вызывать бронхоспазмы у кошек.

Утяжеление алкильного радикала у 5-алкокси(арилокси) триптаминов приводит к понижению их спазмогенной активности. Одинаковой способностью вызывать сокращение гладкой мускулатуры рога матки обладают гидрохлориды в следующих разведениях:

5-Метокситриптамин . . . . . $2 \cdot 10^{-7}$
5-Этокситриптамин . . . . . $1 \cdot 10^{-6}$
5-Пропокси- и 5-изопропокситриптамины . . . . . $1 \cdot 10^{-5}$
5-*н*-Бутокситриптамин . . . . . $2 \cdot 10^{-5}$

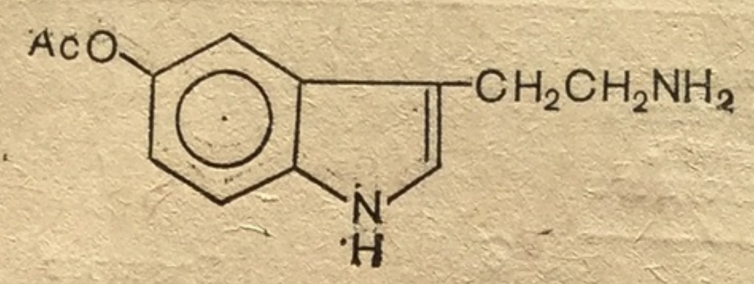
Гидрохлорид 5-феноксиптриптамина спазмогенным действием не обладает. Аналогичные данные получены и в опытах на целых животных (бронхоспазм у кошек).

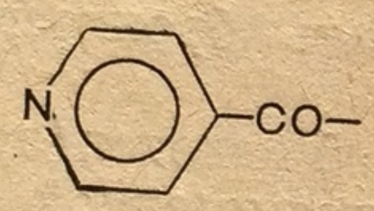
Гомологи 5-метокситриптамина — γ-5-метоксииндолил-3-пропиламин и δ-5-метоксииндолил-3-бутиламин — уступали мексамину по спазмогенному действию соответственно в 2—10 и 5—1000 раз.

О спазмогенной активности О-ацилокситриптаминов можно судить по действию на изолированный рог матки крысы, по влиянию на бронхиальную мускулатуру кошек и артериальное давление собак на фоне блокады ганглиев (табл. 38). Видно, что эти соединения в большинстве случаев по спазмогенной активности существенно не отличаются от серотонина [51].

Таблица 38

Спазмогенная активность О-ацилокситриптаминов



Ac	Отношение равноэффективных доз (доза серотонина/доза препарата)		
	Спазм изолированного рога матки крысы	Бронхоспазм у кошек	Гипертензивная реакция у собак при блокаде ганглиев
CH_3CO	1:3	1:1,5	1:1
CH_3CH_2CO	1:1	1:1	1:1
$CH_3(CH_2)_2CO$	1:10	1:2	1:1
$CH_3(CH_2)_3CO$	1:1	1:1	1:3
$CH_3(CH_2)_4CO$	1:1,5	1:1	1:10
$CH_3(CH_2)_5CO$	1:1	1:1	1:30
C_6H_5CO	1:10	1:10	1:10
	1:1	1:6	1:8
n-$H_2N—C_6H_4CO$	1:5	1:20	1:40

N-ацетилирование приводит к значительному снижению спазмогенной активности. Так, по данным Эрспамера [130], соответствующие производные триптамина, серотонина и мелатонин почти лишены этой активности. Влияние мелатонина на гладкую мускулатуру было подробно изучено Г. С. Арутюнян [3]. На изолированном роге матки крысы и отрезке кишечника кролика не удается отметить спазмогенное действие мелатонина даже в разведении $2 \cdot 10^{-4}$, а в разведениях $1 \cdot 10^{-6}$—$2 \cdot 10^{-6}$ он оказывает антисеротониновое действие. На изолированном ухе кролика можно отметить слабое сосудосуживающее действие: в разведении $1 \cdot 10^{-5}$—$1 \cdot 10^{-4}$ мелатонин оказывает такое же действие, как мексамин в разведении $1 \cdot 10^{-8}$. Он не только не вызывает бронхоспазма у кошек, но и является слабым антагонистом серотонина по этому показателю.

N-аминоацильные производные серотонина и 5-метокситриптамина обладают значительно более выраженным спазмогенным действием (табл. 39).

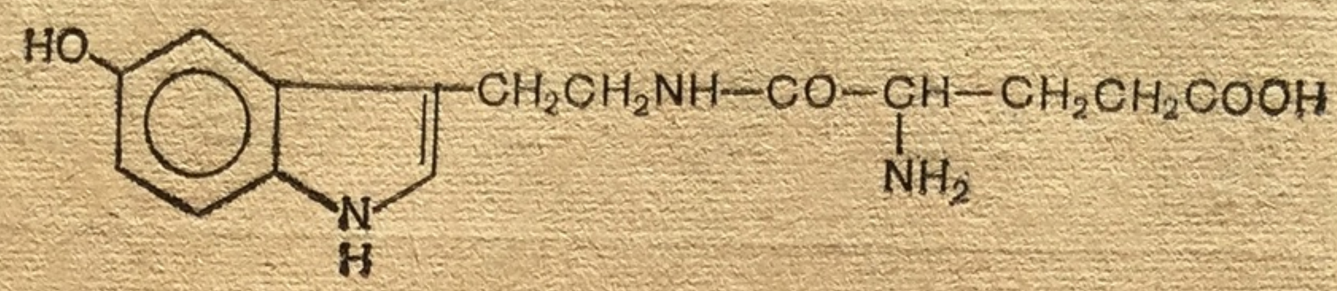
Таблица 39

Спазмогенное действие N-аминоацильных производных 5-метокситриптамина и их условная РЗА [47]

Препарат	Рог матки		Ухо кролика		Мускулатура бронхов		Объем селезенки		РЗА, (условно) [28]
	Разведение	Активность*	Разведение	Активность*	Доза, *мг/кг*	Активность*	Доза, *мг/кг*	Активность*	
Мексамин (5-МОТ)	$1 \cdot 10^{-7}$	1	$1 \cdot 10^{-6}$	1	0,05	1	0,05	1	++
N-Глицил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$2 \cdot 10^{-5}$	1/20	5	—	1	1/20	++
L-Аланил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	1/1000	$2 \cdot 10^{-5}$	1/20	1	1/20	0,5	1/10	++
β-Аланил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$3 \cdot 10^{-5}$	1/30	5	—	3	—	+
L-α-Аминобутирил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-5}$	1/100	$1 \cdot 10^{-5}$	1/10	0,5	1/10	0,5	1/10	+
γ-Аминобутирил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$1 \cdot 10^{-4}$	—	5	—	5	—	+
L-Валил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$1 \cdot 10^{-5}$	1/10	1	1/20	1	1/20	+
N-Глицил-глицил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$1 \cdot 10^{-5}$	1/10	5	—	3	—	++
L-Аргинил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$1 \cdot 10^{-5}$	1/10	5	—	3	—	+
L-α-Глутамил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-5}$	1/100	$1 \cdot 10^{-5}$	1/10	1	1/20	0,5	1/10	+
L-γ-Глутамил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-4}$	—	$2 \cdot 10^{-5}$	1/20	5	—	5	—	Нет данных
L-Метионил-5-метокситриптамин	$1 \cdot 10^{-6}$	1/10	$1 \cdot 10^{-5}$	1/10	3	1/60	1	1/20	»

* Активность рассчитана по отношению к 5-МОТ.

Среди аминоацильных производных серотонина выраженной спазмогенной активностью отличается *N-L-α*-глутамил-5-окситриптамин (глюмитан)



По тесту сокращения рога матки он лишь в 3—5 раз уступает серотонину, обладает выраженным сосудосуживающим действием (на изолированное по методу Кравкова—Писемского ухо кролика). При введении в эквимолекулярных концентрациях ($1 \cdot 10^{-5}$) серотонин-адипинат вызывает уменьшение оттока капель на 80%, а глюмитан — на 60%, однако интересной особенностью его является длительность сосудосуживающего действия и уменьшения кровенаполнения селезенки. Некоторые эффекты глюмитана удается наблюдать в течение 3—4 *ч* [36].

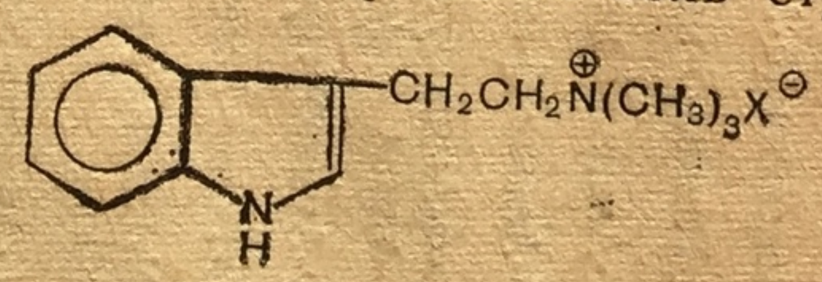
Влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание. Триптамин в дозах 0,1—1 *мг/кг* вызывает у собак повышение артериального давления. Иногда отмечается предварительная или последующая депрессорная реакция. Принято считать, что прессорный эффект триптамина имеет адренергическую природу, так как иохимбин снижает, но полностью не устраняет гипертензию, вызванную триптамином.

Повышение кровяного давления после введения триптамина отмечается и у кошек [132].

На изолированное сердце лягушки триптамин оказывает умеренное инотропное влияние [113]. Внутривенное введение триптамина собакам и кошкам вызывает непостоянный эффект: обычно стимуляцию дыхания у нормальных собак и апноэ у собак с гипертензией и кошек [132].

Индопан (гидрохлорид α-метилтриптамина) вызывает у кошек под уретановым наркозом повышение артериального давления и сильное сокращение третьего века. Амплитуда дыхательных движений уменьшается. Гипертензивное действие индопана имеет периферический характер и адренергическую природу. Прессорный эффект характерен и для α-этилтриптамина, β-метилтриптамин вызывает непостоянное повышение кровяного давления [80].

N-Алкилирование триптамина приводит к снижению гипертензивных эффектов в ряду N-монометилтриптамин, N, N-диметилтриптамин, однако четвертичная соль строения обладает



более сильным прессорным действием, чем триптамин [115].

N-ацилирование α-метилтриптамина аминокислотами приводит к резкому снижению адренергического действия [80].

Особое значение для проявления влияния на сердечно-сосудистую систему (впрочем, как и для всех других фармакологических эффектов) имеют характер и положение заместителя в бензольном кольце триптамина. Наиболее сильное и разностороннее действие оказывает серотонин. Вызываемые им изменения сильно зависят от вида и индивидуальных особенностей животного. Эти вопросы исчерпывающе рассмотрены в монографиях [21, 129—132]. Очень часто наблюдаются непостоянное действие и смена гипер- и гипотензивной фаз. Это объясняется сложностью и противоречивым действием разнообразных фармакологических эффектов серотонина: его мощным сосудосуживающим действием на гладкую мускулатуру, вегетативные ганглии, рефлекторными влияниями, освобождением других биогенных аминов и т. д.

6- и 7-Окситриптамины повышают кровяное давление у спинальных крыс. Однако это их действие связано с возбуждением не серотонинорецепторов, а α-адренорецепторов [135].

Серотонин оказывает мощное стимулирующее действие на сердце, выражающееся как в усилении его сокращений, так и в учащении ритма. Следует иметь в виду, что внутривенное введение серотонина вызывает кратковременную, но сильно выраженную брадикардию, гипотензивную реакцию и апноэ (рефлекс Бецольда — Яриша).

Влияние алкокситриптаминов и их гомологов на сердечно-сосудистую систему особенно подробно изучено Г. С. Арутюнян [3]. В ее исследованиях серотонин в дозе 10 *мкг/кг* вызывал у наркотизированных кошек резкое кратковременное снижение кровяного давления, замедление сердечных сокращений с увеличением их амплитуды, уменьшение амплитуды дыхательных движений и сокращение третьего века. При дозах 25—50 *мкг/кг* наступало резкое падение кровяного давления, брадикардия, аритмия. Как и у других исследователей, влияние на кровяное давление было непостоянным. Дозы мексамина 0,1—0,5 *мг/кг* вызывали аналогичные изменения, в то время как 10 *мкг/кг* мексамина существенно не влияли на кровяное давление, а дозы 25—50 *мкг/кг* вызывали лишь небольшое его снижение. Аналогичные результаты получены на собаках (уретановый наркоз). Действие мексамина и серотонина было проверено также на собаках в условиях блокады ганглиев. Таким образом, был сделан вывод, что по характеру действия на кровяное давление мексамин подобен серотонину, уступая ему по активности.

Для анализа механизма радиозащитного действия индолилалкиламинов огромный интерес представляют данные Г. С. Ару-

тюнян по их влиянию на кровенаполнение селезенки. Опыты проводили на наркотизированных уретаном кошках методами онкографии и определения объемной скорости кровотока в вене селезенки. Введение серотонина в дозе 25 *мкг/кг* (внутривенно) и мексамина вызывает выраженное уменьшение объема селезенки. Эффект развивается быстро (2—3 *мин*) и длится при дозе 50 *мкг/кг* 10—15 *мин*. Мексамин по этому тесту приблизительно в 2 раза менее активен, чем серотонин. По тесту изменения объемной скорости венозного кровотока мексамин и серотонин (дозы 25—50 *мкг/кг*) одинаково активны.

4-, 6- и 7-Метокситриптамины оказывали непостоянное влияние на артериальное давление. Методом онкографии селезенки было показано, что они уступают по активности мексамину в 100—200 раз.

Изучение аналогов мексамина с «утяжеленными» заместителями в положении 5 показало, что по действию на кровяное давление они напоминают мексамин, но менее активны. В опытах с онкографией селезенки было показано, что 5-этокситриптамин в дозах 0,025—0,05 *мг/кг* менее активен, чем серотонин и мексамин, и с утяжелением алкильного радикала происходит дальнейшее падение активности. По тесту уменьшения объемной скорости кровотока в вене селезенки наблюдаются те же закономерности.

γ-5-Метоксииндолил-3-пропиламин (гомомексамин) по влиянию на объем селезенки кошки уступал по активности мексамину в 10 раз, а δ-5-метоксииндолил-3-бутиламин — в 200 раз.

Как и в других случаях, N-ацетилирование приводит к снижению влияния триптаминов на сердечно-сосудистую систему. Так, мелатонин по влиянию на артериальное давление, дыхание и тонус третьего века практически лишен серотониноподобной активности. Он мало активен и в опытах с онкографией селезенки и регистрацией объемной скорости кровотока в вене селезенки. Все эффекты мелатонина проявляются лишь в дозе, превышающей дозу мексамина в 100—1000 раз [3]. Однако ряд N-аминоацильных производных серотонина и мексамина сохраняет серотониноподобное действие, иногда в значительной степени (см. выше) [36, 47].

Антидиуретическое действие. Исключительно сильное антидиуретическое действие серотонина на крысах является одной из важнейших характеристик этого биогенного амина. Достаточно ввести 4 *мкг/кг* 5-окситриптамина крысе подкожно, и объем мочи при водной нагрузке значительно снизится. Эта доза составляет 1/20 000 от $ЛД_{50}$ для крыс при том же способе введения. Изомерные 4-, 6- и 7-окситриптамины практически лишены этого свойства. Триптамин, N-метилтриптамин, N, N-диметилтриптамин обладают 0,3—0,5% антидиуретической активности серотонина; 5-метокситриптамин — 25—40%; 6-метокси-

триптамин лишен ее полностью. Мыши ведут себя аналогично крысам, однако у собак и других животных антидиуретическое действие выражено слабо [132].

Действие на центральную нервную систему. Подробно эти вопросы рассмотрены Мантегадзини [132] и применительно к серотонину Е. А. Громовой [21].

Триптамин при внутривенном введении крысам в дозе 40 *мг/кг* вызывает клонические судороги. Тот же эффект наблюдается на кроликах и обезьянах. Ингибиторы моноаминооксидазы усиливают это действие [174]. У кошек, кроме того, наблюдается агрессивная реакция [178]. Введение триптамина собакам в желудочек мозга вызывает кататонию [125]. Эти и другие данные заставили некоторых исследователей высказать предположение о существовании в ЦНС особых «триптаминовых» рецепторов. N, N-диметил- и N,N-диэтилтриптамины обладают галлюциногенными свойствами [40, 49].

Гидрохлорид α-метилтриптамина (индопан) обладает выраженным психотропным действием. Он был всесторонне изучен Т. К. Трубицыной [80]. По своим фармакологическим свойствам индопан, как и следует ожидать на основании его строения, имеет сходство как с триптамином, так и с фенамином, существенно отличаясь от последних по разным показателям. Подобно фенамину, он оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему (общее возбуждение животных, увеличение двигательной активности, гипертермическое действие, явление групповой токсичности, антагонизм с резерпином и т. д.), а также возбуждает периферические адренореактивные структуры (гипертензия и сокращение третьего века у кошек, сосудосуживающее действие и т. д.). Аналогично триптамину, индопан обладает спазмогенным действием на гладкую мускулатуру, его влияние на центральные триптаминергические структуры доказано антагонизмом с мексамином. В отличие от фенамина, индопан является сильным ингибитором моноаминооксидазы как in vitro, так и in vivo [31, 41, 138]. Индопан находит применение в психиатрической практике. Стимулирующим действием на ЦНС обладает и ацетат α-этилтриптамина (моназа), однако он менее активен [80].

Ацилирование аминогруппы α-метилтриптамина аминокислотами приводит часто к утрате возбуждающего действия на ЦНС. Последнее сохраняется только в случае производных глицина и глутаминовой кислоты [80].

Как и в других случаях, психотропная активность индолилалкиламинов максимальна при наличии определенных заместителей (окси-, метоксигруппа) в 5-м, реже 4-м положении индольного кольца.

Наличие серотонина и ферментов, участвующих в его образовании и метаболизме, в некоторых структурах мозга (см.

выше), открытие факта его присутствия в пресинаптических пузырьках и т. д. [32, 153] дали возможность считать его медиатором в ЦНС. Поэтому не удивительно, что число работ, посвященных изучению фармакологического действия серотонина, его предшественника — 5-окситриптофана, антагонистов, а также влиянию психотропных агентов на серотонинергические структуры и его метаболизм в мозге, поистине огромно.

Так как в настоящее время отсутствуют доказательства того, что серотонин проникает через гематоэнцефалический барьер, то применяют специальные методы его изучения: вводят внутривенно очень большую дозу (в надежде этим добиться преодоления барьера) 5-окситриптамина или легко проходящий в мозг 5-окситриптофан; вводят серотонин непосредственно в желудочки мозга, подводят этот амин непосредственно к клеткам мозга с помощью микропипеток и т. д. Помимо этого изучают взаимодействие серотонина с наркотиками, снотворными, судорожными ядами; исследуют его влияние на условные и безусловные рефлексы, электроэнцефалограммы. Почти во всех случаях отмечен седативный эффект. Критическая оценка всех этих методов и полученных результатов дана В. В. Закусовым [32].

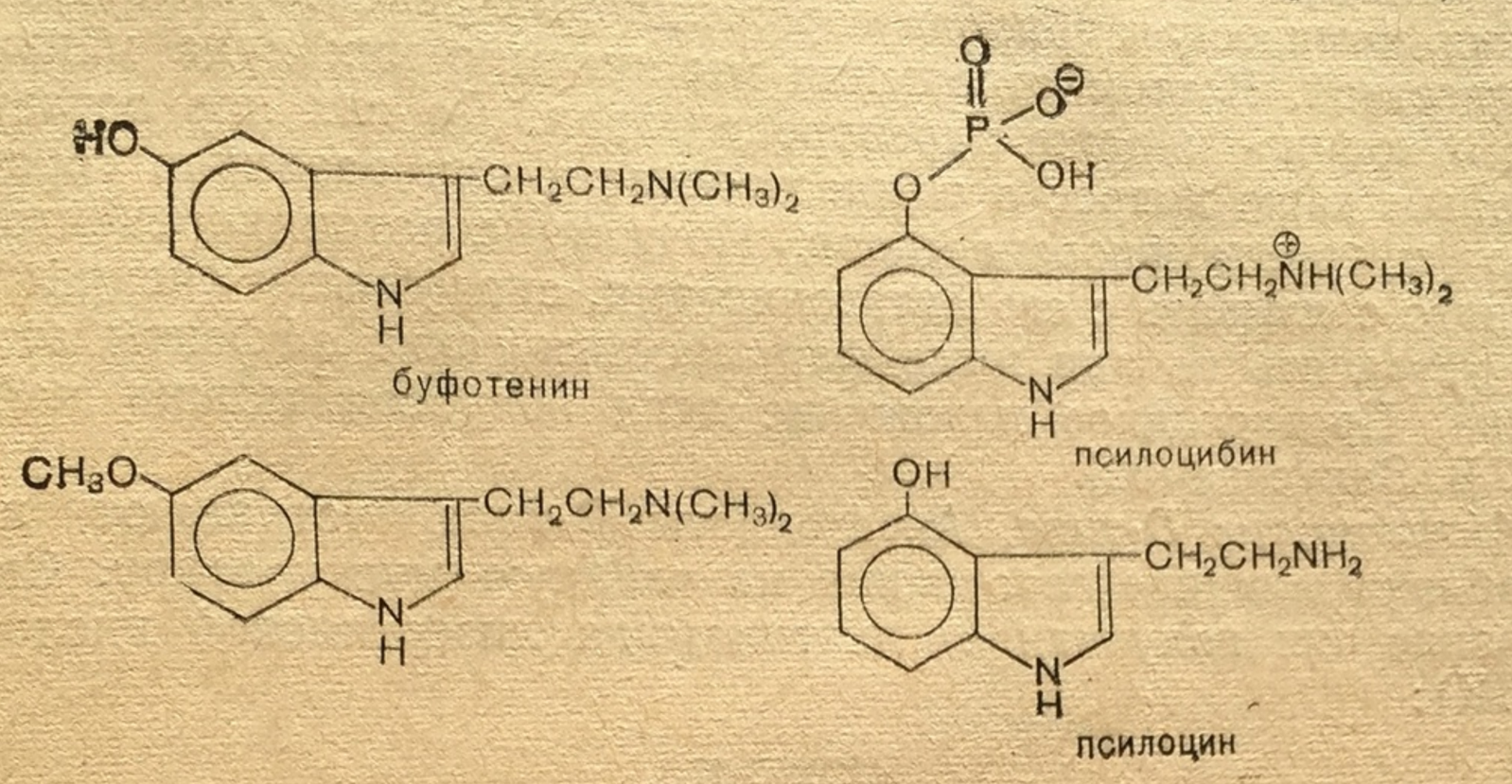
Значительно более определенные результаты получены Г. С. Арутюнян с 5-метокситриптамином, видимо, легко проникающим через гематоэнцефалический барьер. На разных видах лабораторных животных (мыши, крысы, кошки, собаки) и при разных способах введения (парентерально и внутрь) мексамин вызывает успокоение, адинамию, гипотермию. Эти явления отмечаются у мышей в дозах 25—50 *мг/кг* (внутривенно), 50—75 *мг/кг* (подкожно), 100—800 *мг/кг* (внутрь); у крыс — 10—20 *мг/кг* (внутривенно), 50 *мг/кг* (подкожно); у собак — 50—150 *мг/кг* (внутрь). Он усиливает действие снотворных и анальгетиков и снимает возбуждающее и гипертермическое действие фенамина, индопана, пиридрола [3].

М. Д. Машковским и Л. Ф. Рощиной [48] показано, что мексамин на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) вызывает отчетливые изменения биоэлектрической активности мозга, появление медленных высокоамплитудных волн в зрительной и двигательной областях коры головного мозга, ретикулярной формации, таламусе и переднем двухолмии; нарушается усвоение световых мельканий и повышается порог пробуждения под действием электрического тока на седалищный нерв. Мексамин снимает активирующее действие фенамина, индопана и пиридрола на ЭЭГ. Этот препарат также увеличивает латентный период условных рефлексов.

Изомерные 4-, 6- и 7-метокситриптамины и другие 5-алкоксиситриптамины в той или иной степени обладали гипотермическим действием и потенцировали снотворное действие гексенала. Достаточно эффективным оказался только гидрохлорид 5-этокс-

ситриптамина, который действовал аналогично мексамину, правда, в больших дозах [3].

N, N-диметильные производные серотонина, 4-окси- и 5-метокситриптамина являются высокоактивными психотомиметиками, способными вызывать галлюцинации у человека [40, 49, 111]:



Чрезвычайно интересно, что седативная активность 5-метокситриптамина сохраняется, правда в ослабленном виде, у его ацетильного производного — гормона эпифиза мелатонина [3].

Определенной седативной активностью обладают и некоторые N-аминоацильные производные 5-метокситриптамина, например глутамил-5-метокситриптамин, но значительно более слабой, чем исходный амин [47].

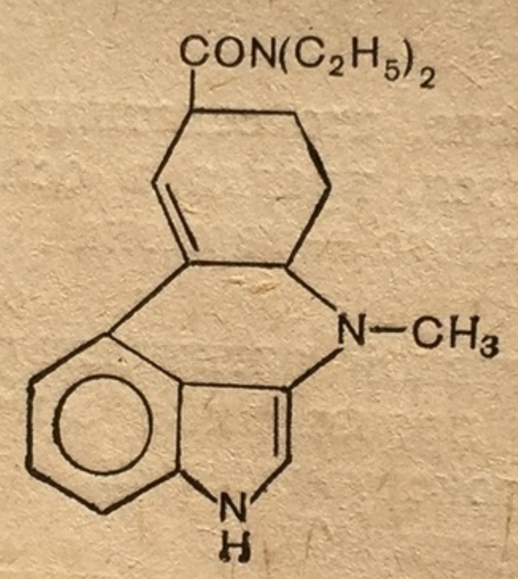
Следует указать, что серотонин помимо центрального действия обладает выраженным влиянием и на периферическую нервную систему. На периферические ганглии он оказывает стимулирующее действие, не связанное с возбуждением Н-холинореактивных структур посредством интрамуральных парасимпатических ганглиев. Влияние серотонина на окончания афферентных нервов вызывает ряд рефлекторных реакций [32, 132].

Влияние на внутреннюю секрецию. Взаимодействие с другими биогенными аминами. Существует сложная система взаимодействия серотонина с эндокринной системой и системой биогенных аминов. При анализе РЗА серотонина и других биогенных аминов в организме следует помнить, что некоторые миотропные эффекты последних могут зависеть от освобождения под их действием пирокатехинаминов и гистамина. Кроме того, серотонин оказывает сильное активирующее действие на гипофизарно-надпочечниковую систему. Согласно представлениям Е. В. Науменко и сотр. [52, 57], в медиально-базальной зоне гипоталамуса содержатся серотонинореактивные структуры, участвующие в выделении кортикотрофиносвобождающего

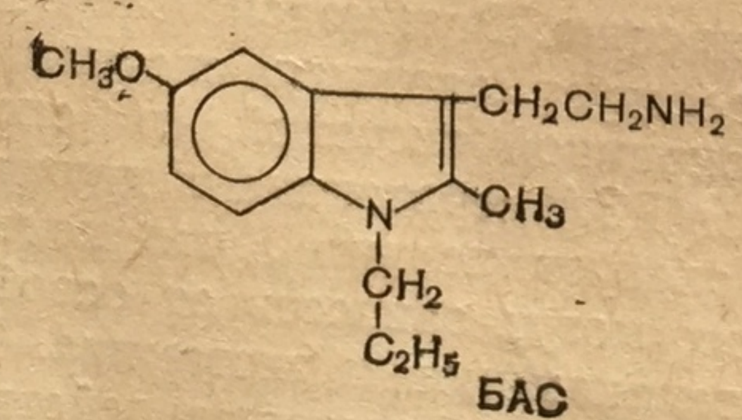
фактора и активации процесса выделения АКТГ гипофизом, что ведет, в свою очередь, к стимуляции коры надпочечников (выделение кортикостероидов). Введение серотонина вызывает также снижение функции щитовидной железы [185].

Рецепторы. Антагонисты. Несмотря на некоторые предположения, химическая природа серотониновых рецепторов остается неизвестной. В этом отношении мы знаем о них куда меньше, чем о холино- и даже адренорецепторах. До сих пор остается спорным даже вопрос о тождественности или различии серотонино- и триптаминорецепторов. Поэтому серотонинорецепторы принято связывать с его антагонистами, способными специфически устранять те или иные фармакологические эффекты этого амина. Превосходное изложение этих вопросов можно найти у В. В. Закусова [32].

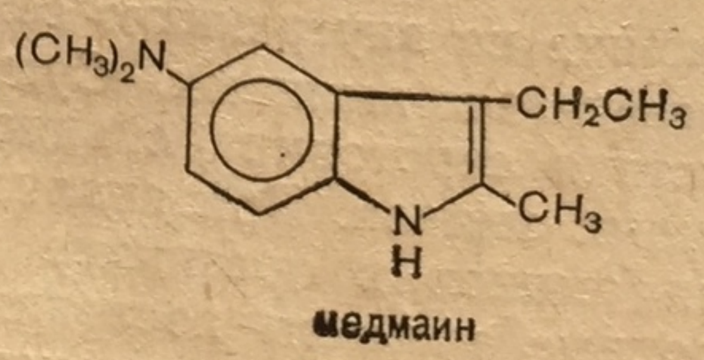
Антагонисты D-типа. Антагонисты D-типа устраняют или ослабляют влияние серотонина на гладкую мускулатуру. Свое название они получили от диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК):



ДЛК устраняет спазмогенное действие серотонина на изолированные органы с гладкой мускулатурой, начиная с разведения $1 \cdot 10^{-9}$. Антагонизм ДЛК с серотонином в условиях целого организма значительно менее выражен. Помимо ДЛК антагонистами D-типа являются некоторые другие производные лизергиновой кислоты, замещенные триптамины (БАС), грамины, аминоиндолы, β- и γ-карболины:



БАС

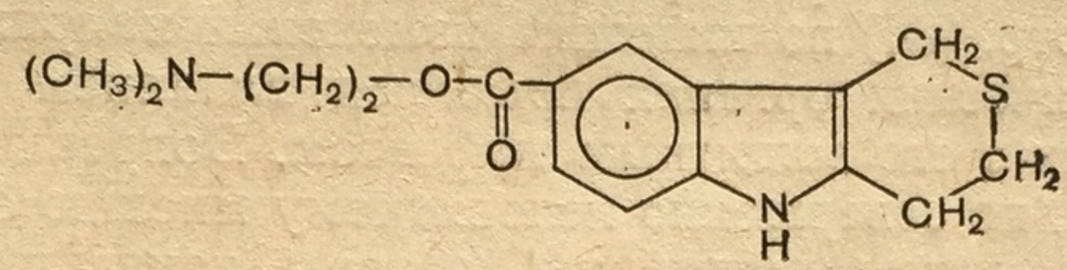


медмаин

Все эти соединения — производные индола. Кроме них антагонистами D-типа являются фенотиазиновые препараты (аминазин, дипразин), α-адреноблокатор — дибенамин, противогистаминные вещества (ципрогептадин).

Антагонисты М-типа. Классическим антагонистом этого типа является морфин (откуда и произошло их название), блокирующий серотонинорецепторы вегетативных ганглиев. Сюда же относятся производные гуанидина, местные анестетики и некоторые триптамины (индопан).

Антагонисты Т-типа. Они были открыты в результате систематических синтетических и фармакологических исследований В. В. Закусова и сотр. (И. Н. Пидевич, Н. Ф. Кучерова). Антагонисты Т-типа подавляют рефлекторные эффекты серотонина на окончания афферентных нервов. Свое название они получили от типиндола (диметиламиноэтиловый эфир 1,3,4,5-тетрагидротиопирано (4,3-*b*)-индол-8-карбоновой кислоты):



типиндол

В заключение следует еще раз отметить, что теория серотонинорецепторов создана на основе характера антагонистов этого амина. Для суждения о структуре этих рецепторов крайне желателен поиск соответствующих специфических агонистов.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Принято считать, что радиозащитные свойства индолилалкиламинов связаны с их мощным сосудосуживающим действием, что, в свою очередь, ведет к обеднению кислородом радиочувствительных органов (селезенка, костный мозг). Такой гипоксический механизм подтверждается рядом наблюдений: во многих случаях удается наблюдать качественное соответствие между РЗА индолилалкиламинов и их способностью повышать тонус гладкой мускулатуры, в том числе и кровеносных сосудов. В разделе, посвященном фармакологии этих соединений, мы в некоторых таблицах пытались проследить эту связь. Значительно лучшее соответствие получается, когда проводится корреляция между интегральным показателем — величиной кровопотери у мышей после надреза хвоста — и РЗА [28]. Активные радиопротекторы — индолилалкиламины — вызывают сильное падение напряжения кислорода в селезенке, костном мозге, семенниках и т. д. Увеличение давления кислорода во время облучения на фоне действия серотонина снижает его эффект. Кроме того, в качестве аргументов приводятся также и другие факты, например отсутствие защиты индолилалкиламинами на клеточном уровне и т. д. Все ранние работы в этом направле-

нии критически рассмотрены в монографиях Бака [4] и П. Г. Жеребченко [28].

Ниже приведены лишь новые факты, которые в общем не прояснили сложных вопросов механизма защиты индолилалкиламинами живых организмов, но ясно показали, что гипоксический механизм является часто основным, но далеко не единственным.

1. Если можно в той или иной степени говорить о качественном соответствии РЗА индолилалкиламинов их сосудосуживающему действию в условиях целого организма, то временная корреляция в этом случае почти отсутствует. В этом отношении исключительный интерес представляют исследования С. П. Ярмоненко и сотр. [94] по кинетике изменений напряжения кислорода в критических органах крыс под влиянием мексамина в сопоставлении с его защитным эффектом. Вопреки прочно установившемуся, но совершенно непонятному мнению об отсутствии защиты мексамином кишечника, авторы показали, что этот препарат оказывает отчетливое радиозащитное действие как при костномозговом, так и при кишечном синдроме.

Однако, в отличие от костного мозга, защита кишечника мексамином кратковременна. Методом полярографии установлено, что в течение первых 10 *мин* после введения мексамина степень защиты кишечника коррелирует со степенью снижения pO_2. В костном мозге эта связь выражена слабо, и корреляция возможна только в пределах 10 *мин*, хотя высокий радиозащитный эффект сохраняется и в более поздние сроки. Таким образом, создается впечатление, что или гипоксия в костном мозге является лишь своеобразным «пусковым механизмом» или же существуют дополнительные формы костномозговой защиты индолилалкиламинами.

2. К аналогичным выводам приходят А. Г. Свердлов и сотр. [61]. Методом полярографии была изучена динамика изменения напряжения кислорода в селезенке мышей под действием мексамина. Последний в дозах 25 и 50 *мг/кг* (внутрибрюшинно) вызывает быстрое падение pO_2, достигающего через 12—15 *мин* 60% исходного. Этот низкий уровень держится в течение 60—90 *мин*, т. е. тогда когда защита мексамином животных по тесту выживаемости уже незначительна. Более того, при использовании субтоксической дозы препарата (150 *мг/кг*) вслед за быстрым и глубоким падением pO_2 наблюдается его возрастание: на 20-й минуте восстанавливается исходный уровень, а на 40-й минуте достигается максимум (50% сверх исходного). Защита же мышей мексамином по тесту выживаемости за 15 *мин* от доз 50 и 150 *мг/кг* одинакова, а через 35 *мин* наблюдается ее резкое снижение при обеих дозах. Таким образом, радиозащитное действие мексамина не находится в корреляции со степенью гипоксии, вызванной препаратом в

селезенке. В принципе те же результаты получены и в опытах с использованием антагониста мексамина — индопана.

3. Хорошо известны данные о суммировании РЗА серотонина с аноксической гипоксией, т. е. в условиях, когда, казалось бы, радиозащитные возможности этого пути полностью исчерпаны. Полярографическим методом Хасегава и Лендал [140] показали, что если мышей поместить в атмосферу, содержащую 10, 7 и 4,6% кислорода, то произойдет понижение напряжения кислорода в селезенке до 0,36; 0,27 и 0,1 нормального соответственно (ФУД при этом составляет 1,24; 1,73; 1,96). Серотонин снижает pO_2 до 0,53 от нормы, и ФУД=1,77. Комбинация серотонина и гипоксии, вызванной атмосферой с 4,6% кислорода, приводит к ФУД=2,92. Анализ полученных кривых показал наличие у серотонина небольшой защитной активности, не зависящей от гипоксии.

4. В настоящее время нет никаких сомнений в том, что индолилалкиламины, обладающие высокой РЗА по отношению к млекопитающим, являются радиопротекторами для других видов живых организмов и могут осуществлять защиту на клеточном уровне. Так, серотонин (впрочем, так же как и другие биогенные амины — гистамин и дофамин) в концентрациях порядка 10^{-5}—10^{-4} *М* приводит к защите эритроцитов и дрожжей с ФУД, равным 1,3—1,8 [14]. Радиозащитный эффект мексамина обнаружен в культуре клеток HeLa [12] и костного мозга [4а]. Изучение влияния мексамина на выход хромосомных аберраций, индуцированных γ-облучением семян ячменя, показало четкий защитный эффект этого препарата как до, так и после облучения [54]. Очень интересны результаты, полученные на планариях Dugesia tigrina. Серотонин-креатинин-сульфат в концентрации $3{,}14 \cdot 10^{-5}$ *М* защищал их от летальной дозы рентгеновского излучения с ФУД=1,88 [147]. Так как планарии лишены циркуляторной системы, то объяснить эту защиту сосудосуживающим действием серотонина нельзя. Более того, в последующем было установлено, что помещение планарий Dugesia dorotocephala после облучения в водный раствор серотонин-креатинин-сульфата $3{,}14 \cdot 10^{-5}$ *М* на 1 *ч* спасает их от гибели (ФУД=1,65). По мнению авторов, серотонин в этих условиях влияет на процессы восстановления [179].

Таким образом, вопрос о механизме радиозащитного действия индолилалкиламинов далек от своего разрешения. Предложенные другие механизмы (повышение уровня эндогенных сульфгидрильных соединений [18], биогенных аминов [14, 42]), как и в случаях аминотиолов, видимо, являются попыткой объяснить общую биологическую реакцию клетки и организма в целом на высокоактивные в фармакологическом отношении вещества и физиологические воздействия (гипоксия). Сложные вопросы влияния индолилалкиламинов на контрольные механизмы синтеза нуклеиновых кислот изучены явно недостаточно.

В этом отношении очень интересно исследование А. Г. Дьяченко и Е. А. Диковенко [27], показавших, что мексамин активно влияет на нуклеиновый обмен облученных животных. У мышей уменьшение нарушения последнего выявляется уже через 2 *ч* после облучения, максимальные различия — через 72 *ч*. При этом ослабляется лучевое угнетение обмена как ДНК, так и РНК, особенно информационной. В отличие от аминотиолов, мексамин не ингибирует синтез нуклеиновых кислот у необлученных животных.

Следует указать также, что in vitro четко доказано образование комплексов с переносом заряда между триптаминами и пиримидиновыми, а также пуриновыми нуклеозидами и ДНК. Значение этого факта в механизме РЗА индолилалкиламинов следует еще выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо рассмотреть, насколько индолилалкиламины удовлетворяют требованиям, изложенным во введении (с. 10).

1. Хотя сам серотонин не пригоден для введения внутрь, его ближайшее производное мексамин (гидрохлорид 5-метокситриптамина) обладает высокой радиозащитной активностью при пероральном введении мышам, собакам и обезьянам. Его эффективность при этом способе применения подтверждена клинически. Однако желательно дальнейшее изучение возможностей перорального введения других индолилалкиламинов.

2. Мексамин очень быстро (в пределах нескольких минут) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Данных о всасываемости других индолилалкиламинов немного.

3. Терапевтическая широта серотонина и мексамина весьма велика. Малая токсичность и широкий диапазон радиозащитных доз характерны для этого класса соединений.

4. Вопрос о побочных эффектах индолилалкиламинов изучен не очень подробно. В случае серотонина в клинике отмечают боль по ходу вены, боль в животе, неприятные ощущения в области сердца, повышение артериального давления, тяжесть в голове, затруднение дыхания, тошноту, диарею, уменьшение диуреза. Обычно эти реакции проходят без осложнений. При выраженных побочных явлениях рекомендуется применение противогистаминных и противоаллергических препаратов. При внутримышечном введении возможна боль в месте инъекции.

Мексамин обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны легкая тошнота, головокружение, боль в подложечной области, реже рвота. Побочные явления могут уменьшаться при применении кофеина [44].

5. Серотонин и мексамин как биогенные амины подвергаются быстрому метаболизму в организме. Кумулятивное действие других индолилалкиламинов изучено мало.

6. Эффективность мексамина и серотонина при фракционированном облучении доказана, при пролонгированном сомнительна. Другие индолилалкиламины в этих условиях не изучались.

7. Возможность повторных введений мексамина ограничена явлением тахифилаксии. Однако этот вопрос изучен не очень подробно, данные по другим индолилалкиламинам отсутствуют.

8. Принципиально доказана эффективность серотонина и мексамина после облучения. Все же требуются дальнейшие исследования в этой области.

9. Мексамин высокоэффективен при облучении протонами высоких энергий. Имеются данные об отсутствии у него РЗА при облучении нейтронами. Дальнейшее изучение РЗА мексамина в зависимости от мощности дозы и вида животного весьма желательно. Другие индолилалкиламины в этом отношении не изучены.

Таким образом, следует отметить, что индолилалкиламины представляют наряду с аминотиолами новый большой класс высокоэффективных радиопротекторов. Проведение дальнейших синтетических и радиобиологических исследований в этом ряду крайне желательно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Авраменко В. Г., Першин Г. Н., Мушулов П. И. и др.** «Хим. фарм. журн.», 1970, № 3, с. 15.
2. **Авраменко В. Г., Суворов Н. Н., Машковский М. Д. и др.** «Хим. фарм. журн.», 1970, № 12, с. 10.
3. **Арутюнян Г. С.** Фармакологические свойства мексамина, некоторых его аналогов и производных. Дис. М., 1972. (Всесоюз. химико-фармацевт. ин-т им. С. Орджоникидзе).
4. **Бак З.** Химическая защита от ионизирующей радиации. Пер. с англ. Под ред. А. М. Кузина. М., Атомиздат, 1968.

4а. **Богатырев А. В. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 290.

5. **Бузников Г. А.** Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М., «Наука», 1967.
6. **Васин М. В., Антипов В. В., Суворов Н. Н. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 242.
7. **Васин М. В., Антипов В. В., Суворов Н. Н. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 610.
8. **Вацек А., Поспишил М., Ракова А.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 713.
9. **Верховцева М. И., Суворов Н. Н., Семенов Л. Ф., Чернов Г. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1974, т. 37, с. 39, 207.
10. **Вигдорчик М. М., Оладько Р. П., Костюченко Н. П., Суворов Н. Н.** «Докл. АН СССР», 1970, т. 193, с. 337.
11. **Вигдорчик М. М., Оладько Р. П., Костюченко Н. П., Суворов Н. Н.** «Журн. орган. химии», 1974, т. 10, с. 1256.

11а. **Войткевич Н. Д., Палыга Г. Ф.** «Мед. радиол.», 1974, т. 19, № 1, с. 74.

12. **Воронина М. Я., Шейкина Т. А.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 284.
13. **Гилев А. П.** Центральные антагонисты серотонина. Дис. М., 1970 (АМН СССР).

11 Зак. 477

14. **Гончаренко Е. Н.** Исследование механизмов повышенной устойчивости животных к действию ионизирующей радиации в условиях химической профилактики. Дис. М., 1973 (биофак МГУ им. М. В. Ломоносова).
15. **Горелова Н. В., Шашков В. С., Васин М. В. и др.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 758.
16. **Горкин В. З.** В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. М., «Медицина», 1969, с. 169.
17. **Горкин В. З., Татьяненко Л. В., Суворов Н. Н., Неклюдов А. Д.** «Биохимия», 1967, т. 32, с. 1036.
18. **Граевский Э. Я.** Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М., Атомиздат, 1969.
19. **Грандберг И. И., Боброва Н. И.** «Химия гетероциклич. соединений», 1973, № 2, с. 213.
20. **Грандберг И. И., Зуянова Т. И., Афонина Н. И., Иванова Т. А.** «Докл. АН СССР», 1967, т. 176, с. 583.
21. **Громова Е. А.** Серотонин и его роль в организме. М., «Медицина», 1966.
22. **Даванкова Л. А.** Синтез цистеинсодержащих пептидных производных индолилалкиламинов. Дис. М., 1971 (МХТИ им. Д. И. Менделеева).
23. **Даванкова Л. А., Неклюдов А. Д., Щукина Л. А., Суворов Н. Н.** «Журн. общ. химии», 1971, т. 41, с. 2786.
24. **Дворникова Т. П., Суворов Н. Н., Скрябин Г. К.** «Микробиология», 1968, т. 37, с. 44, 228.
25. **Дмитриевская Л. И., Смушкевич Ю. И., Суворов Н. Н.** «Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева», 1973, т. 18, с. 117.
26. **Дмитриевская Л. И., Смушкевич Ю. И., Поздняков А. Д., Суворов Н. Н.** «Химия гетероциклич. соединений», 1973, № 4, с. 516.
27. **Дьяченко А. Г., Диковенко Е. А.** «Радиобиология», 1971, т. 11, с. 378.
28. **Жеребченко П. Г.** Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М., Атомиздат, 1971.
29. **Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н.** «Радиобиология», 1963, т. 3, с. 595.
30. **Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н., Шашков В. С. и др.** «Радиобиология», 1961, т. 1, с. 789.
31. **Жеребченко П. Г., Головчинская Е. С., Костяновский Р. Г. и др.** «Журн. общ. биол.», 1960, т. 21, с. 157.
32. **Закусов В. В.** Фармакология центральных синапсов. М., «Медицина», 1973.
33. **Ильина Г. Н., Каминка М. Э., Морозовская Л. М. и др.** «Хим.-фармацевт. журн.», 1975, № 7, с. 17.
34. **Ильина Г. Н., Попова Г. В., Панфилова В. Б. и др.** «Журн. общ. химии», 1974, т. 44, с. 921, 2076.
35. **Ильюченок Т. Ю., Фригидова Л. М., Максименко А. А., Трофимов Ф. А.** «Фармакол. и токсикол.», 1970, т. 33, с. 576.
36. **Каминка М. Э.** Фармакологические свойства некоторых новых солей и пептидных производных 5-окситриптамина. Дис. М., 1968 (Всесоюз. химико-фармацевт. ин-т им. С. Орджоникидзе).
37. **Кантеров В. Я., Старостенко Н. Е., Суворов Н. Н.** «Журн. физ. химии», 1970, т. 144, с. 1583.
38. **Красавина Л. С., Костюченко Н. П., Морозовская Л. М., Суворов Н. Н.** «Докл. АН СССР», 1971, т. 196, с. 597.
39. **Красных И. Г., Жеребченко П. Г., Мурашева В. С. и др.** «Радиобиология», 1962, т. 2, с. 156.
40. **Крылов С. С., Снегирев Е. А., Спринц А. М.** Психотомиметики. — В кн.: Руководство по токсикологии отравляющих веществ. Под ред. С. И. Голикова. М., «Медицина», 1972, с. 314.
41. **Кузнец Е. И., Шашков В. С., Тер-Вартанян Л. С. и др.** «Докл. АН СССР», 1961, т. 136, с. 1231.
42. **Кулинский В. И.** Обмен биогенных моноаминов у облученных животных и механизмы радиозащитного эффекта. Дис. М., 1970 (АМН СССР).
43. **Ланский В. П.** Влияние серотонина, его предшественников и некоторых

метаболитов на мозговое кровообращение. Дис. М., 1968 (Всесоюз. хи-
мико-фармацевт. ин-т им. С. Орджоникидзе).
43а. **Махаева Г. Ф. и др.** «Журн. ВХО им. Менделеева», 1975, т. 20, с. 472.
44. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства. Ч. II. Изд. 7-е. М., «Медицина», 1972, с. 57, 243.
45. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства. Ч. I. Изд. 7-е. М., «Медицина», 1972, с. 142.
46. **Машковский М. Д., Каминка М. Э.** «Фармакол. и токсикол.», 1970, т. 33, с. 673.
47. **Машковский М. Д., Полежаева А. И.** «Фармакол. и токсикол.», 1966, т. 29, с. 142.
48. **Машковский М. Д., Рощина Л. Ф.** «Журн. невропатол. и психиатр.», 1962, т. 62, с. 1508.
49. **Мильштейн Г. И., Спивак Л. И.** Психотомиметики. М., «Медицина», 1971, с. 6.
50. **Морозовская Л. М., Колесникова М. А., Суворов Н. Н.** «Журн. общ. химии», 1968, т. 38, с. 2788.
51. **Морозовская Л. М., Ильина Г. Н., Каминка М. Э. и др.** «Хим. фармацевт. журн.», 1968, № 3, с. 11.
52. **Науменко Е. В.** Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса. Л., «Наука», 1971.
53. **Неклюдов А. Д., Щукина Л. А., Суворов Н. Н.** «Журн. общ. химии», 1967, т. 37, с. 797.
54. **Нуждин И. Н., Дозорцева Р. Л., Нижник Г. В.** «Докл. АН СССР», 1972, т. 202, с. 214.
55. **Пидевич И. Н.** Фармакологическая характеристика серотонинореактивных структур нового типа. Дис. М., 1972 (АМН СССР).
56. **Планельес Х. Х., Попененкова З. А.** Серотонин и его значение в инфекционной патологии. М., «Медицина», 1965.
57. **Попова Н. К., Маслова Л. Н., Корякина Л. А. и др.** «Докл. АН СССР», 1972, т. 203, с. 726.
58. **Преображенская М. Н.** «Успехи химии», 1967, т. 36, с. 1760.
59. **Преображенская М. Н., Жирнова К. Г., Костюченко Н. П. и др.** «Химия гетероциклич. соединений», 1971, № 6, с. 778.
59а. **Преображенская М. Н. и др.** «Журн. орган. химии», 1974, т. 10, с. 1764.
60. **Преображенская М. Н., Федотова М. В., Сорокина Н. П. и др.** «Журн. общей химии», 1964, т. 34, с. 1310.
61. **Свердлов А. Г., Мартынчик Ю. Ф., Ярковец А. Г.** «Радиобиология», 1972, т. 12, с. 221.
62. **Семенов Л. Ф.** «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 5, с. 47.
63. **Семенов Л. Ф.** Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. Л., «Медицина», 1967.
64. **Старостина З. Г., Орлова Л. М., Преображенская М. Н. и др.** «Хим.-фармацевт. журн.», 1972, № 11, с. 14.
65. **Суворов Н. Н., Морозовская Л. М., Ершова Л. И.** «Журн. общ. химии», 1962, т. 32, с. 2556.
66. **Суворов Н. Н., Мурашева В. С.** «Мед. пром-сть СССР», 1961, № 1, с. 6.
67. **Суворов Н. Н., Мурашева В. С.** «Журн. общ. химии», 1960, т. 30, с. 3112.
68. **Суворов Н. Н., Гордеев Е. Н., Васин М. В.** «Химия гетероциклич. соединений», 1974, № 11, с. 1496.
69. **Суворов Н. Н., Морозовская Л. М., Сорокина Г. М.** «Журн. общ. химии», 1961, т. 31, с. 936.
70. **Суворов Н. Н., Преображенская М. Н., Уварова Н. В.** «Журн. общей химии», 1962, т. 32, с. 1567.
71. **Суворов Н. Н., Сорокина Н. П., Цветкова Г. Н.** «Журн. общ. химии», 1964, т. 34, с. 1595.
72. **Суворов Н. Н., Шкилькова В. Н., Авраменко В. Г.** Способ получения индола. Авт. свид. 262904 (1964) («Бюл. изобрет.», 1970, № 7, с. 28).

73. **Суворов Н. Н., Виноград Л. Х., Васин М. В., Минаева В. С.** «Химия гетероциклич. соед.», 1973, № 11, с. 1505.
74. **Суворов Н. Н., Дмитриевская Л. И., Смушкевич Ю. И., Поздняков А. Д.** «Журн. общ. химии», 1972, т. 42, с. 2746.
75. **Суворов Н. Н., Федотова М. В., Огарева О. Б., Балашева Е. Г.** «Журн. общ. химии», 1960, т. 30, с. 3118.
76. **Суворов Н. Н., Шкилькова В. Н., Авраменко В. Г., Замышляева Л. И.** Способ получения индола и его замещенных. Авт. свид. 279619 (1966) («Бюл. изобрет.», 1970, № 27, с. 30).
77. **Суворов Н. Н., Штейнпресс А. Б., Гуляев В. А. и др.** «Химия гетероциклич. соединений», 1973, № 11, с. 1515.
78. **Суворов Н. Н., Красавина Л. С., Морозовская Л. М. и др.** «Докл. АН СССР», 1973, т. 212, с. 250.
79. **Суворов Н. Н., Машковский М. Д., Морозовская Л. М. и др.** Способ получения солей 5-окситриптамина. Авт. свид. 223099 («Бюл. изобрет»., 1968, № 24, с. 24).
80. **Трубицына Т. К.** Фармакологические свойства индопана и некоторых его аналогов. Дис. М., 1971 (Всесоюз. химико-фармацевт. ин-т им. С. Орджоникидзе).
81. **Трушина М. Н., Знаменский В. В., Чернов Г. А., Лемберг В. К.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 719.
82. **Федорова В. С.** Исследования в области синтеза индолилалкиламинов. Дис. М., 1966, с. 94—104 (Всесоюз. химико-фармацевт. ин-т им. С. Орджоникидзе).
83. **Хелимский А. М.** Эпифиз. М., «Медицина», 1969.
84. **Чернов Г. А.** «Мед. радиол.», 1960, т. 5, № 6, с. 75.
85. **Чернов Г. А., Липац А. А.** «Пат. физиол. и эксперим. терап.», 1962, № 3, с. 80.
86. **Чернов Г. А., Трушина М. Н., Суворов Н. Н.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 464.
87. **Шалыгина О. Д.** Исследования в области синтеза серусодержащих производных триптамина и триптофана. Дис. М., 1972 (МХТИ им. Д. И. Менделеева).
88. **Шалыгина О. Д., Виноград Л. Х., Суворов Н. Н.** Авт. свид. 367095 («Бюл. изобрет.», 1973, № 8, с. 61).
89. **Щукина Л. А., Суворов Н. Н., Неклюдов А. Д.** «Журн. общей химии», 1967, т. 37, с. 578.
90. **Щукина Л. А., Суворов Н. Н., Даванкова Л. А., Неклюдов А. Д.** «Журн. общ. химии», 1971, т. 41, с. 1626.
91. **Щукина Л. А., Неклюдов А. Д., Сорокина Н. П., Суворов Н. Н.** «Изв. АН СССР. Сер. химии», 1966, № 1, с. 107.
92. **Щукина Л. А., Суворов Н. Н., Даванкова Л. А., Неклюдов А. Д.** «Журн. общ. химии», 1971, т. 41, с. 1626.
93. **Юденфренд С. Ю.** Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. Пер. с англ. М., «Мир», 1965, с. 158.
94. **Ярмоненко С. П., Рампман Ю. И., Карочкин Б. Б. и др.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 700.
95. **Ярмоненко С. П., Суворов Н. Н., Карочкин Б. Б. и др.** «Радиобиология», 1970, т. 10,с. 78.
96. **Яхонтов Л. Н., Суворов Н. Н., Кантеров В. Я. и др.** «Химия гетероциклич. соединений», 1972, № 5, с. 656.
97. **Abramovitch R., Shapiro D.** J. Chem. Soc., 1956, p. 4589.
98. **Agurell S., Holmsted B., Lindgren J.** Biochem. Pharmacol., 1969, v. 18, p. 2771.
99. **Ash A., Wragg W.** J. Chem. Soc., 1958, p. 3887.
100. **Axelrod J.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1962, v. 138, p. 28.
101. **Axelrod J.** J. Biol. Chem., 1962, v. 237, p. 1657.
101 a. **Axelrod J. e. a.** Science, 1972, v, 175, p. 1365.
102. **Axelrod J., Weissbach H.** J. Biol. Chem., 1961, v. 236, p. 211.
103. **Bacq Z., Herve A.** Bull. Acad. Med. Belg. (Ser. 7), 1952, v. 17, p. 13.

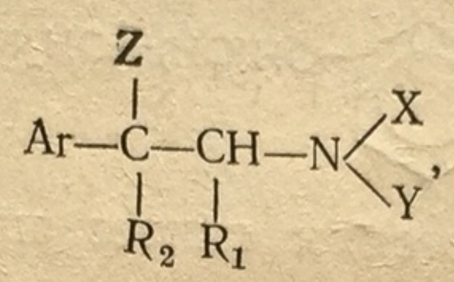
104. **Bacq Z.** Цит. по Тиунову Л. А. и соавт. Противолучевые средства. М., Изд-во АН СССР, 1961, с. 36.
105. **Bartlet A.** Brit. J. Pharmacol., 1971, v. 42, p. 273.
106. **Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O.** Klin. Wochr., 1961, Bd 39, S. 1056.
107. **Bertraccini G., Zamboni P.** Arch. Intern. Pharmacodyn., 1961, v. 133, p. 138.
108. **Blaschko H.** Pharmacol. Rev., 1952, v. 4, p. 415.
109. **Boit H.** Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Akad. Verl., Berlin, 1961, S. 476.
110. **Born G., Gillson R.** J. Physiol. (Lond.), 1959, v. 146, p. 472.
111. **Brawley P., Duffield J.** Pharmacol. Rev., 1972, v. 24, p. 31.
112. **Bretherick K., Gaimster K., Wragg W. T.** Chem. Soc., 1961, p. 2919.
113. **Burford H., Leick J., Walaszek E.** Arch. Intern. Pharmacodyn., 1960, v. 128, p. 39.
114. **Carlson A.** In: Hefter-Heubner's Handb. exptl Pharmacol., Bd 19, N. Y., 1966, S. 529.
115. **Chen K., Ling Chen. A.** J. Amer. Pharm. Assoc. Ed. Sci., 1933, v. 22, p. 813.
116. **Clark C., Weissbach H., Udenfriend S.** J. Biol. Chem., 1954, v. 210, p. 139.
117. **Cooper J., Melcer I.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1961, v. 132, p. 265.
118. **Culley W., Saauders R., Merz E., Joly D.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med. (N. Y.), 1963, v. 113, p. 645.
119. **Davis V., Cashaw J., Huff J., Brown H.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med. (N. Y.), 1966, v. 122, p. 890.
120. **Deanovic Z., Pericic D., Supek Z.** Strahlentherapie, 1970, Bd. 140, S. 749.
121. **Deanovic Z., Pericic D.. Supek Z.** Experientia, 1971, v. 27, p. 1448.
122. **Dukor P.** Experientia, 1962, v. 18, p. 513.
123. **Dukor P., Schuppli R.** Experientia, 1961, v. 17, p. 257.
124. **Eccleston D., Moir A., Reading W., Ritchi J.** Brit. J. Pharmacol., 1966, v. 28, p. 367.
125. **Edery H., Schatzberg-Porath G.** Experientia, 1960, v. 16, p. 200.
126. **Erspamer V.** Pharmacol. Rev., 1954, v. 6, p. 425.
127. **Erspamer V.** J. Physiol. (Lond.), 1955, v. 127, p. 118.
128. **Erspamer V.** J. Physiol. (Lond.), 1956, v. 133, p. 1.
129. **Erspamer V.** In: Hefter-Heubner's Handb. exptl Pharmacol., v. 19, N. Y., 1966, p. 350.
130. **Erspamer V.** Ibid, p. 113.
131. **Erspamer V.** Ibid, p. 132.
132. **Erspamer V.** Ibid, p. 245—359; **Mantegazzini P.** Ibid, p. 424—470.
133. **Ewins A., Laidlaw E.** Biochem. J., 1913, v. 7, p. 18.
134. **Friedman P., Kappelman H., Kaufman S.** J. Biol. Chem., 1972, v. 247, p. 4165.
135. **Görthert M., Tuchinda P., Baumgarten H.** Europ. J. Pharmacol., 1973, v. 21, p. 242.
136. **Grahame-Smith D.** Biochem. J., 1967, v. 105, p. 351.
137. **Gray J., Tew J., Jensen H.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1952, v. 80, p. 604.
138. **Greig M., Walk R., Gibbone A.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, v. 127, p. 110.
139. **Hanson A.** In: Hefter-Heubner's Handb. exptl Pharmacol., v. 19, N. Y., 1966, p. 66.
140. **Hasegawa A., Landahl H.** Radiat. Res., 1967, v. 31, p. 389.
141. **Hess S., Redfield B., Udenfriend S.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, v. 127, p. 178.
142. **Jepson J., Zaltzman P., Udenfried S.** Biochim. et Biophys. Acta, 1962, v. 62, p. 91.
143. **Keglevic-Brovet D., Kveder S., Iskric S.** Croat. Chem. Acta, 1957, v. 29, p. 351.
144. **Kenneth Koe B., Weissman A.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1966, v. 154, p. 499.
145. **Kopin J., Pare C.. Axelrod J., Weissbach H.** J. Biol. Chem., 1961, v. 236, p. 3072.

146. **Kveder S., McIsaac W.** J. Biol. Chem., 1961, v. 236, p. 3214.
147. **Laguarda-Figneras A., Villalobos-Pietrini R.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1967, v. 126, p. 667.
148. **Lemberg L., Axelrod J., Kopin I.** J. Pharmacol and Exptl. Therap., 1971, v. 177, p. 169.
149. **Lerner A., Case J., Heinzelman R. J.** Amer. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 6084.
150. **Lerner A., Case J., Takahashi J.** J. Biol. Chem., 1960, v. 235, p. 1992.
151. **Lerner A., Case J., Mori B., Wright M.** Nature (Lond.), 1959, v. 183, p. 1821.
152. **Martin W., Sloan J., Christian S., Clements T.** Psychopharmacol. (Berl.), 1972, v. 24, p. 331.
153. **McIlwain H., Bachelard H.** Biochemistry and the Central Nervous System, 4d Ed., London, 1971, p. 445.
154. **McIsaac W., Page J.** J. Biol. Chem., 1959, v. 234, p. 858.
155. **McIsaac W., Kveder S., Page J.** Biochem. J., 1960, v. 76, p. 30. P.
156. **McIsaas W., Taborsky R., Farell J.** Science. 1964, v. 145, p. 63.
157. **Melching H., Streffer C.** In: Jucker's Fortschr. d. Arzneimittelforsch., 1966, Bd 9, S. 64.
158. **Munge Vega, Fernandez Alvarez.** Ann. Quim., 1972, v. 68, p. 1153.
159. **Noguchi T., Nishino M., Kido R.** Biochem. J., 1973, v. 131, p. 375.
160. **Page J.** Serotonin. Year Book Med. Publ., Chicago, 1966.
161. **Pletcher A., Cey K., Burkard W.** In: Hefter-Heubner's Handb. exptl Pharmacol., v. 19, N. Y., 1966, p. 593—735.
162. **Pletscher A., Da Prada M., Berneis K., Tranzer J.** Experientia, 1971, v. 27, p. 993.
163. **Rysanek K., Vitek V.** Experientia, 1959, v. 15, p. 217.
164. **Shaw E.** J. Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 4319.
164a. **Shikita M. e. a.** Chem. Pharmac. Bull. (Japan), 1974, v. 22, p. 1410.
165. **Sjoerdsma A., Oates I., Zaltzman P., Udenfriend S.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, v. 126, p. 217.
166. **Speeter M., Anthony W.** J. Amer. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 6208.
167. **Szara S.** Experientia, 1961, v. 17, p. 76.
168. **Szara S., Axelrod J.** Experientia, 1959, v. 15, p. 216.
169. **Szara S., Putney F.** Federat. Proc., 1961, v. 20, p. 172.
170. **Szmuszkowicz J., Anthony W., Heinzelman R.** J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 857.
171. **Taborsky R.** Experientia, 1971, v. 27, p. 929.
172. **Taborsky R., Delvig P., Page J.** Science, 1966, v. 153, p. 1018.
173. **Tagliamonte A., Tagliamonte P., Corsini G. e. a.** J. Pharmacy and Pharmacol., 1973, v. 25, p. 101.
174. **Tedeschi D., Tedeschi R., Fellows E.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1959, v. 126, p. 223.
175. **Udenfriend S., Weissbach H.** Proc. Soc. Exptl Biol. (N. Y.), 1958, v. 97, p. 748.
176. **Udenfriend S., Titus E., Weissbach H.** J. Biol. Chem., 1955, v. 216, p. 499.
177. **Udenfriend S., Titus E., Weissbach H., Peterson R.** J. Biol. Chem., 1956, v. 219, p. 335.
178. **Vane J., Collier H., Corne S. e. a.** Nature, 1961, v. 191, p. 1068.
179. **Villalobos-Pietrini R., Laguarda-Figneras A.** Experientia, 1971, v. 27, p. 441.
180. **Weissbach H., King W., Sjoerdsma A., Udenfriend S.** J. Biol. Chem., 1959, v. 234, p. 81.
181. **Weissbach H., Redfield B., Axelrod J.** Biochim et Biophys. Acta, 1960, v. 43, p. 352; 1961, v. 54, p. 190.
182. **Weissbach H., Lovenberg W., Redfield B., Udenfriend S.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1961, v. 131, p. 26.
183. **Werle E., Mennicken C.** Biochem. Z., 1937, Bd 291, S. 325.
184. **Yong E.** J. Chem. Soc., 1958, p. 3493.
185. **Zizine L.** C. r. Soc. Biol., 1959, v. 153, p. 1156.

ГЛАВА III

АРИЛАЛКИЛАМИНЫ

В эту группу радиопротекторов попадают соединения общей формулы



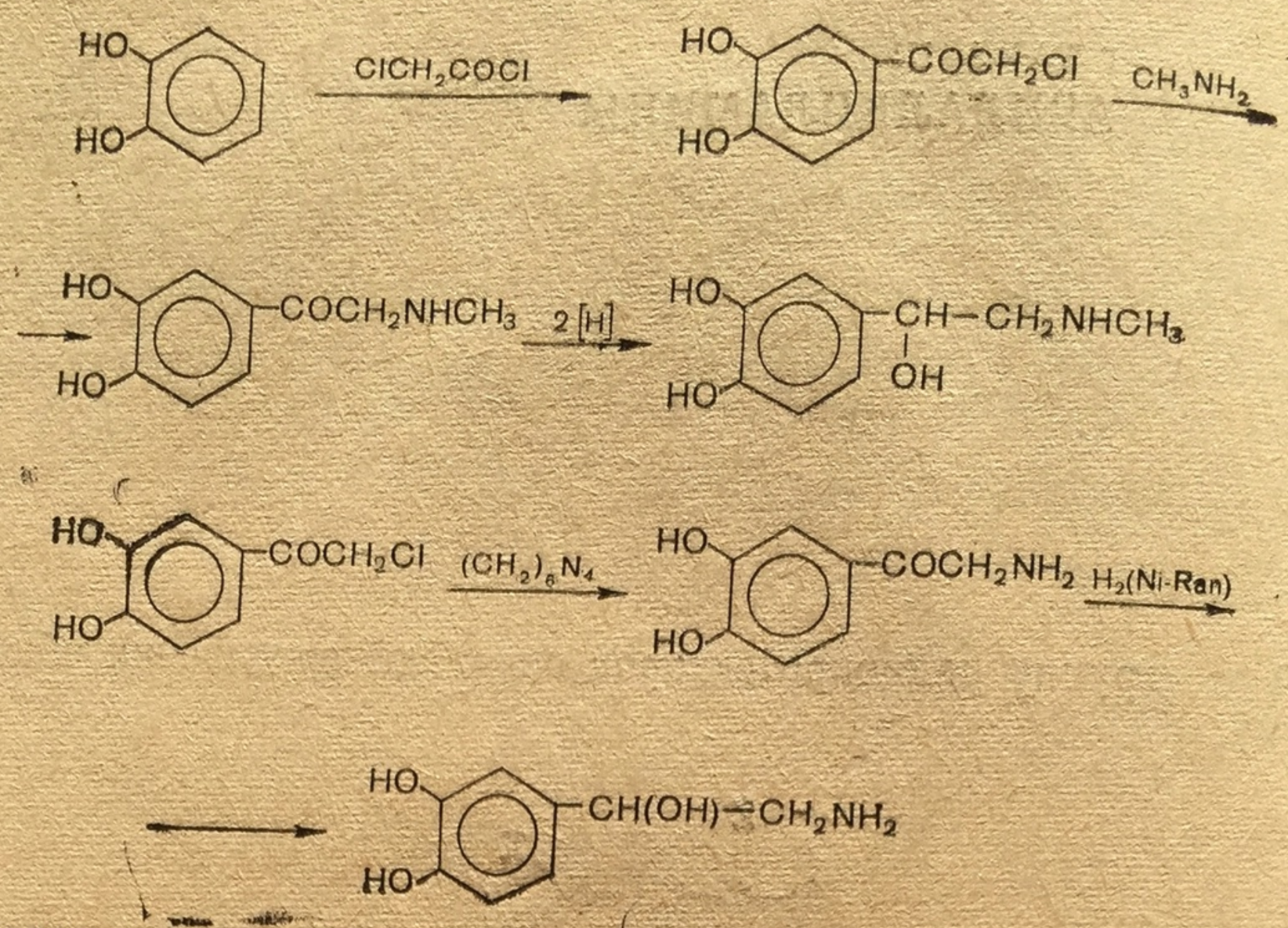
где R_1 и R_2 обычно H или алкилы, а Z=H или OH, X и Y=H или алкильная группа. Часто ее называют также группой пирокатехинаминов (катехоламинов), так как важнейшие ее представители (адреналин и норадреналин) — производные указанного двухатомного фенола. Однако такое название сузило бы существо вопроса, потому что такие вещества, как β-фенилэтиламин, тирамин, эфедрин и другие, хотя и близко примыкают к пирокатехинаминам, но производными пирокатехина не являются. Поэтому по аналогии с индолилалкиламинами мы будем пользоваться термином «арилалкиламины».

ОСНОВНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

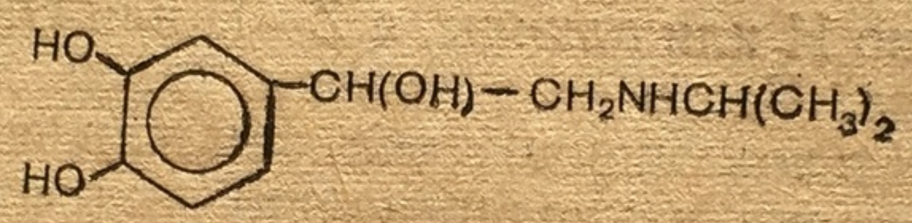
Многие представители этой группы — природные соединения (медиаторы, алкалоиды), и некоторые из них (адреналин, эфедрин) ранее добывались из животного и растительного сырья, но даже для них в настоящее время синтетические методы более предпочтительны.

В этих синтезах исходными веществами служат обычно легкодоступные ароматические углеводороды, фенолы и их эфиры. Введение же боковой цепочки в принципе может быть осуществлено тремя путями.

Прямое ацилирование. Следующие синтезы адреналина и норадреналина [8] (восстановление кетона ведут каталитическим или электрохимическим гидрированием) могут служить примерами использования ацилирования ароматического ядра для синтеза пирокатехинаминов:

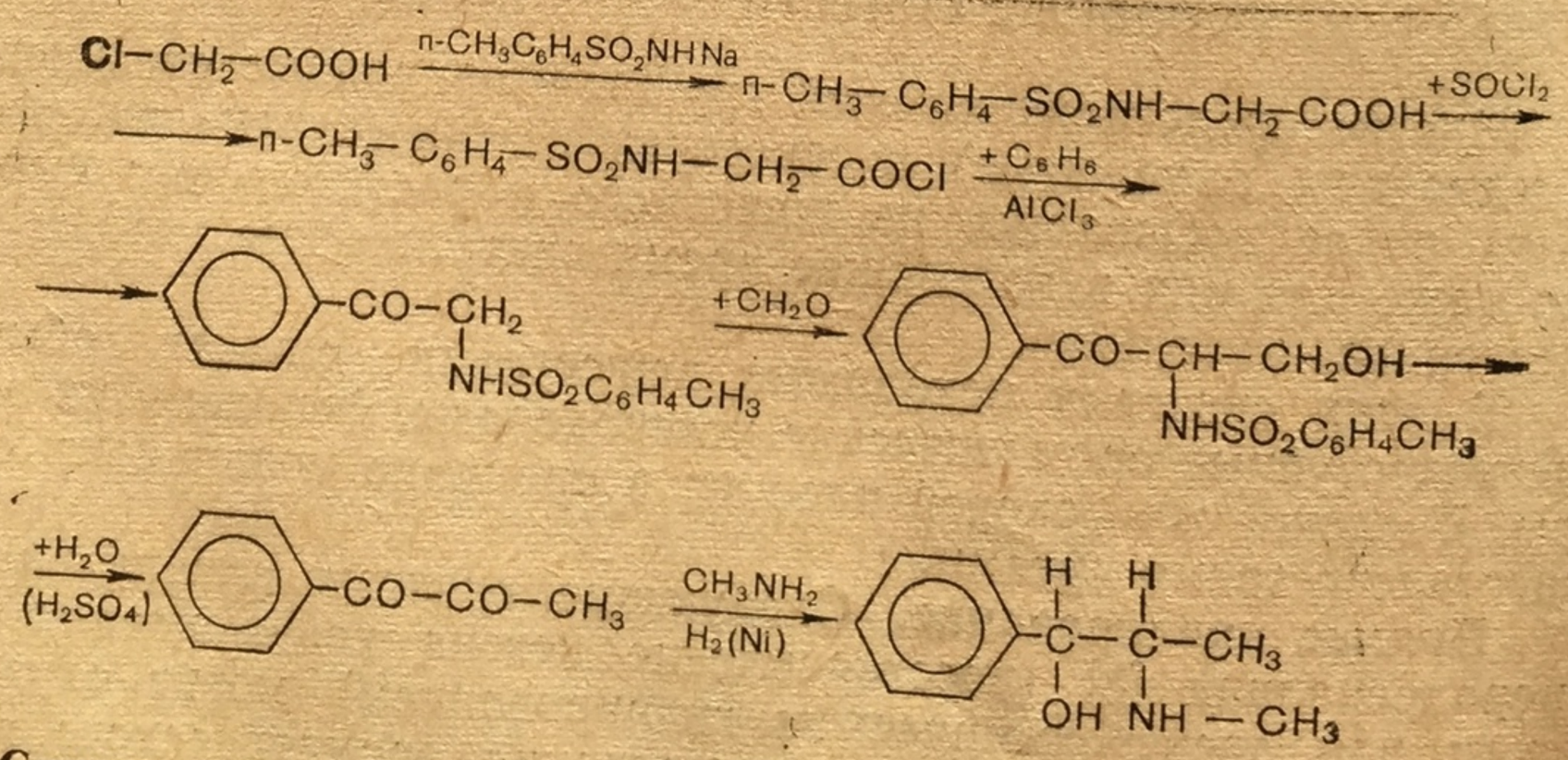


Аналогично осуществляется и синтез изадрина (изопреналин, алеудрин) [27]:



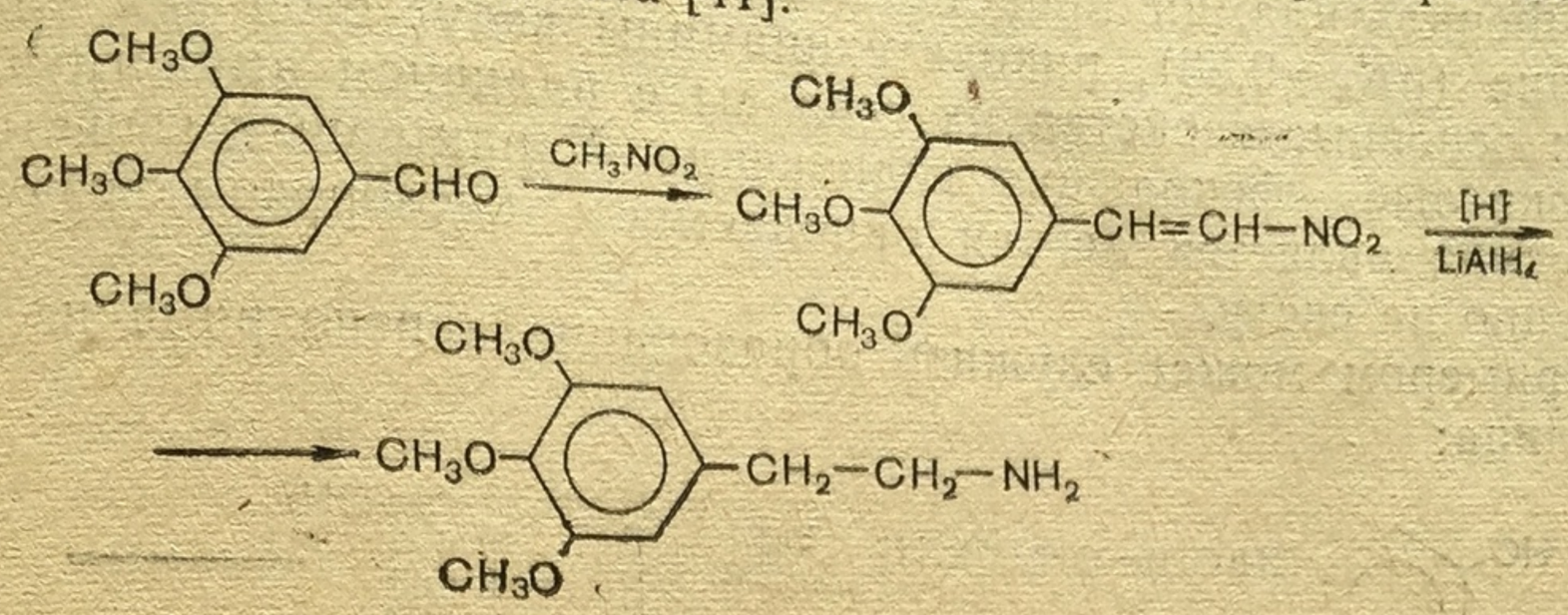
В некоторых случаях исходят из простых эфиров пирокатехина (метиловый, бензиловый), удаляя потом соответствующую защиту с фенольного гидроксила гидролизом или гидрогенолизом.

На реакции ацилирования бензола основан также и следующий интересный синтез эфедрина из хлоруксусной кислоты [27]:

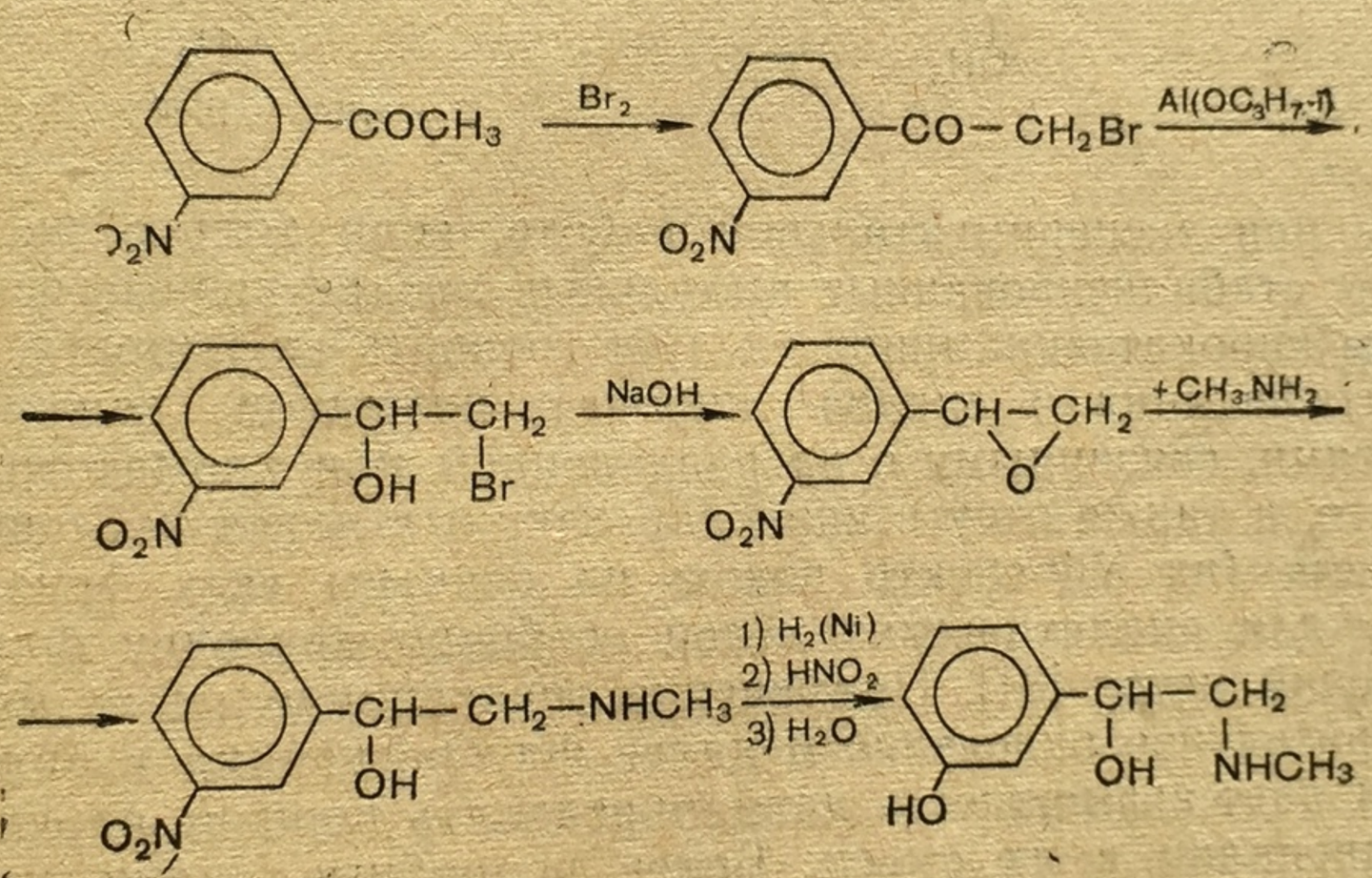


Синтез через альдегиды. При получении арилалкиламинов другими методами используют бензальдегид или его алкокси-

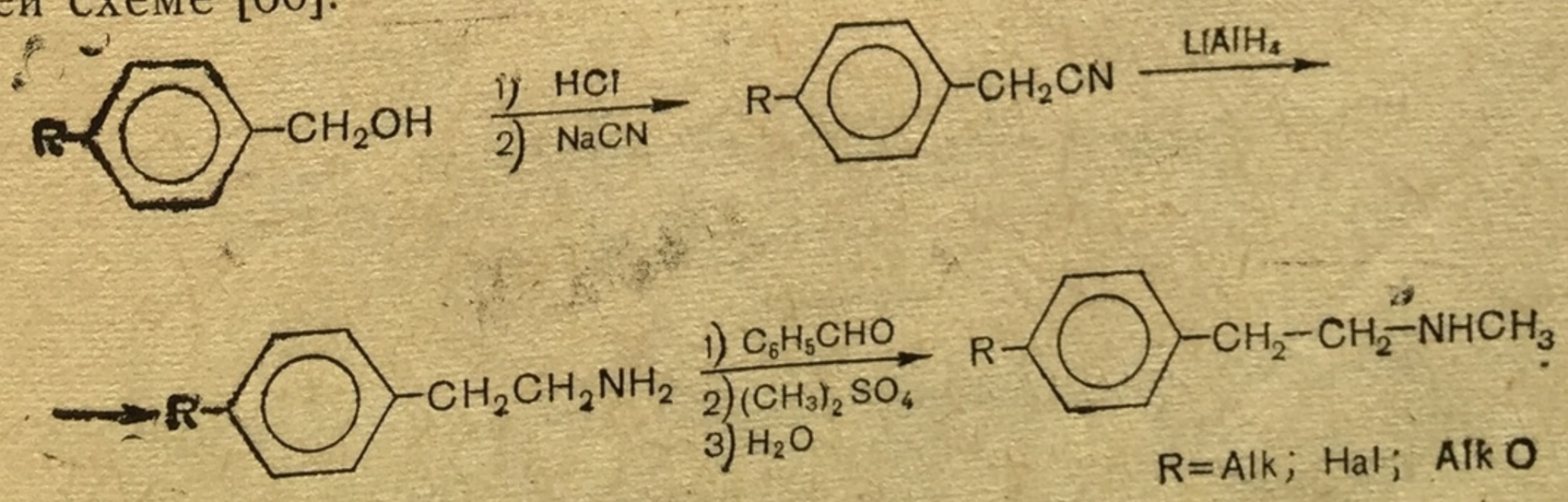
производные, обычно превращая их взаимодействием с нитроалканами в соответствующие арилнитроалкены, восстановление которых и дает нужный продукт. В качестве примера может служить синтез мецкалина [41]:



Синтез через эпоксисоединения. Сущность метода состоит в создании тем или иным путем замещенной окиси стирола с последующим раскрытием окисного кольца аммиаком или аминами. Примером может служить синтез мезатона (фенилэфрина) [27]:

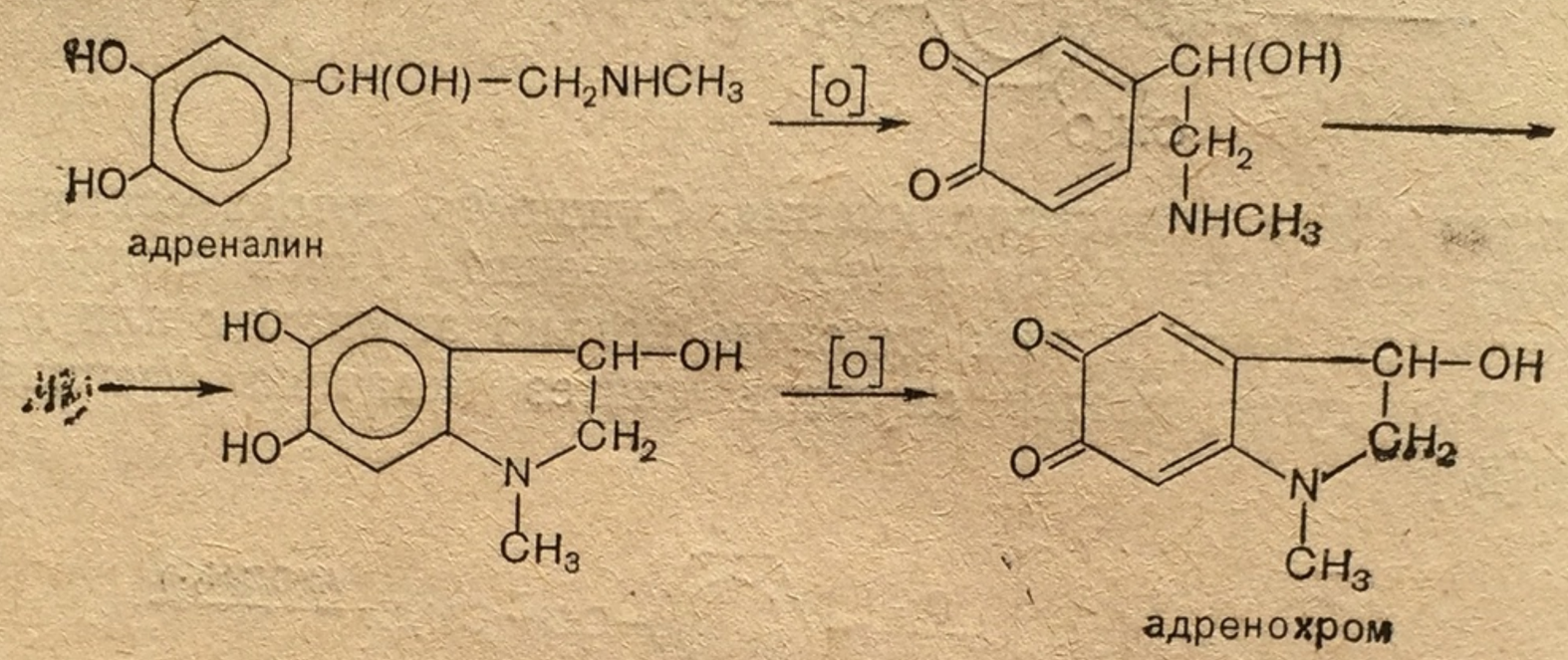


Синтез через нитрилы. Синтез *п*-алкокси, хлор и алкил-β-фенилэтиламинов может быть осуществлен также по следующей схеме [60]:



β-Фенилэтиламин представляет собой довольно сильное основание ($pK_a=9{,}83$), пирокатехинамины ведут себя как амфолиты: основные свойства их связаны с наличием аминогруппы, слабокислые — фенольного гидроксила. Характерным свойством последних является легкая окисляемость кислородом воздуха, особенно на свету.

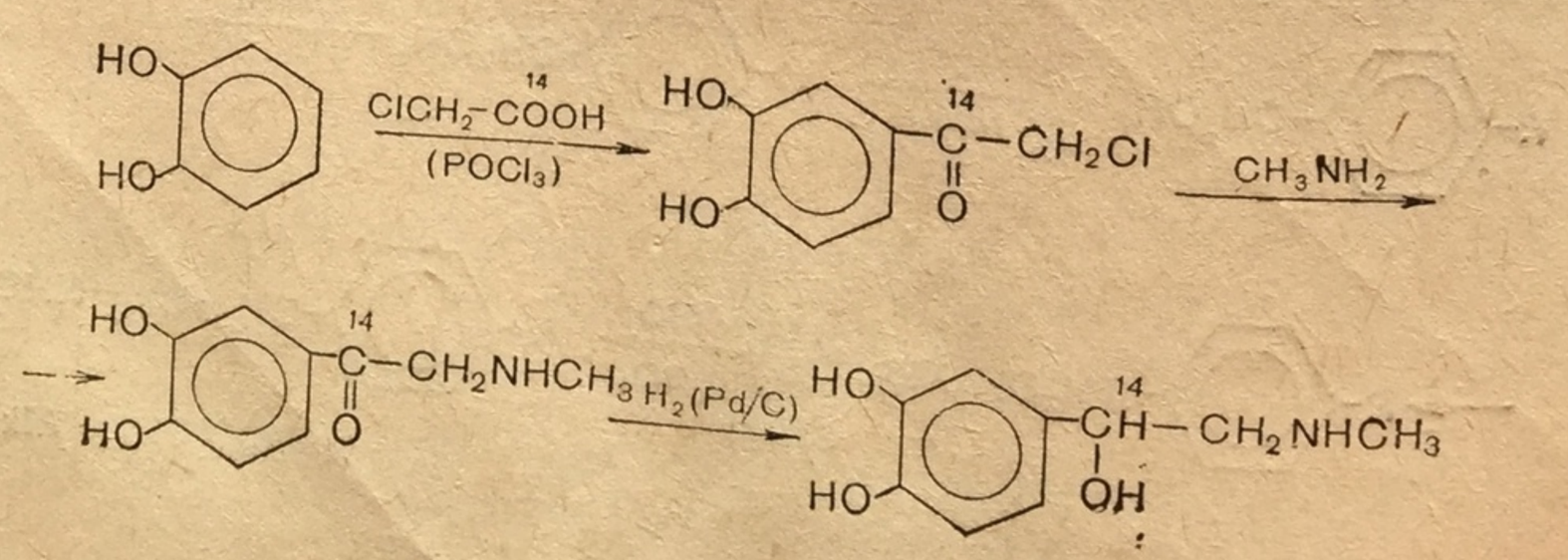
Примером может служить образование адренохрома из адреналина:



Поэтому при экспериментальной работе, если только не применяются стабилизированные ампульные лекарственные формы, растворы пирокатехинаминов следует готовить ex tempora.

Идентификация и анализ пирокатехинаминов осложнены трудностями, связанными с их разделением при хроматографии на бумаге, а также отсутствием характерных полос поглощения в УФ-свете (их УФ-спектр похож на спектры всех фенолов). Поэтому для аналитических целей особенно пригоден флуориметрический метод [31]. Применение триоксииндольного метода (предварительное окисление и далее флуоресценция в видимой области) дает возможность даже определять порознь адреналин и норадреналин в их смеси. Более подробные аналитические данные см. в работах [9, 23].

О синтезе *D, L*-адреналина-β-C^{14} по схеме, приводимой ниже, см. в работе [21]:



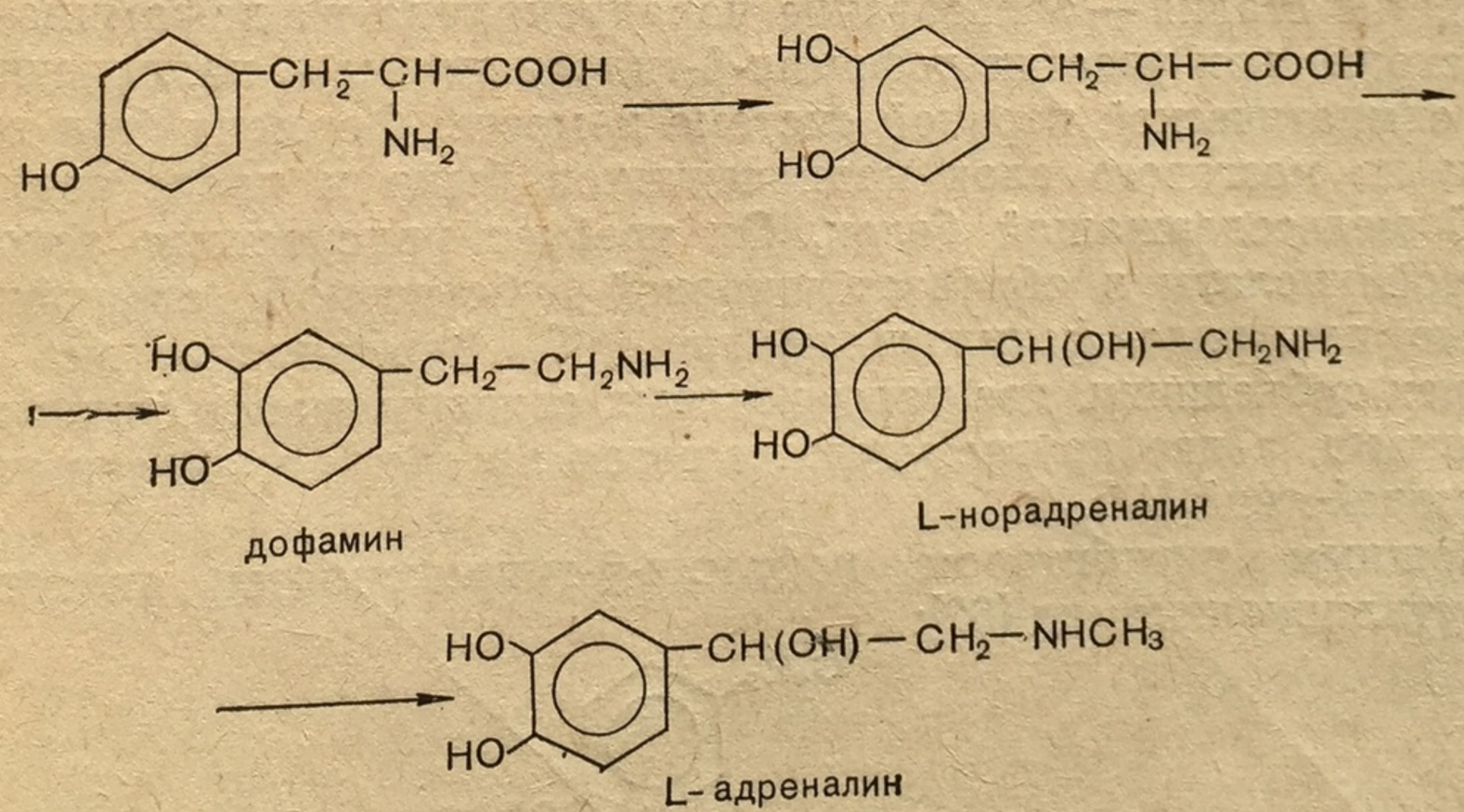
НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ, БИОСИНТЕЗ И ОБМЕН

Известно довольно большое число алкалоидов группы фенилалкиламинов. Некоторые из них (в первую очередь эфедрин, далее мецкалин, горденин и т. д.) представляют значительный практический интерес [43]. В растениях встречаются иногда также тирамин, дофамин, норадреналин и адреналин.

В животном мире пирокатехинамины (адреналин, норадреналин) распространены широко, но в небольших количествах [4]. Их запасы связаны у высших животных с нервной тканью (центральная нервная система, бóльшая часть симпатических постганглионарных нервных окончаний и мозговой слой надпочечников, который представляет собой по существу гигантские ганглии).

Мозговой слой надпочечников состоит из хромаффинных клеток, которые делятся на адреналиноциты и норадреналиноциты. Подобно серотонину, пирокатехинамины находятся в гранулах содержащих АТФ. О содержании адреналина и норадреналина в тканях надпочечника см. работу [76]. В нервной ткани пирокатехинамины сконцентрированы в указанных симпатических нервных окончаниях. В тканях мозга пирокатехинамины распределены очень неравномерно: максимальная концентрация их наблюдается в области гипоталамуса (1,03 *мкг/г* свежей ткани), ретикулярной формации (0,34 *мкг/г*) и среднего мозга (0,57 *мкг/г*). Очень мало их в коре больших полушарий [10, 12].

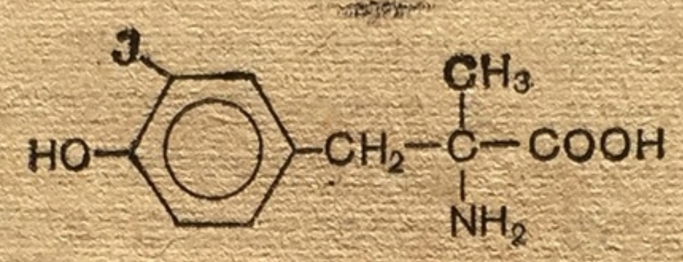
Пути биосинтеза пирокатехинаминов из *L*-тирозина были указаны Блашко в виде следующей схемы [42]:



Биосинтез адреналина и норадреналина протекает в мозговом слое надпочечников, а норадреналина — также в симпатических нейронах. Предложенный Блашко путь биосинтеза был

экспериментально подтвержден не только методами с использованием меченых аминокислот, но и исследованием соответствующих ферментов.

Первая стадия процесса — ферментативное гидроксилирование тирозина в *L*-3,4-диоксифенилаланин (*L*-ДОФА) — происходит под действием тирозингидроксилазы. Последняя выделена в частично очищенном состоянии Юденфрендом из мозгового слоя надпочечников — основного места локализации фермента, который, кроме того, в небольшом количестве содержится в нервных окончаниях. Фермент требует тетрагидроптеридинового кофактора и обладает заметной специфичностью: он не гидроксилирует *м*-тирозин, *L*-триптофан, тирамин, но катализирует медленное превращение *L*-фенилаланина в *L*-тирозин. Мощным ингибитором этого фермента является *L*-α-метил-3-иодтирозин:

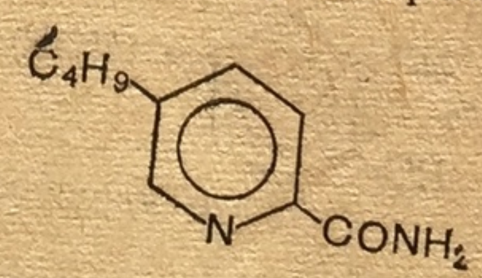


Гидроксилирование тирозина в ДОФА, подобно гидроксилированию триптофана в 5-окситриптофан, является кинетически лимитирующей стадией в биосинтезе пирокатехинаминов [42].

Вторая стадия процесса — декарбоксилирование ДОФА в дофамин — осуществляется под действием ДОФА-декарбоксилазы (декарбоксилаза *L*-ароматических аминокислот, 5-окситриптофандекарбоксилаза). Свойства этого фермента описаны ранее (см. с. 117). Однако процесс декарбоксилирования ДОФА идет под действием ДОФА-декарбоксилазы значительно быстрее, чем в случае 5-окситриптофана.

Третья стадия — образование норадреналина из дофамина — происходит при участии дофамин-β-гидроксилазы в надпочечниках, симпатической нервной системе и мозге. Фермент был выделен из мозгового слоя надпочечников быка и представляет собой медьсодержащий белок. Он требует присутствия аскорбиновой кислоты и обладает широкой субстратной специфичностью для ряда фенилэтиламинов [66]. Фермент состоит из четырех субъединиц, две пары которых связаны дисульфидными мостиками, а две другие удерживаются за счет нековалентных взаимодействий [44].

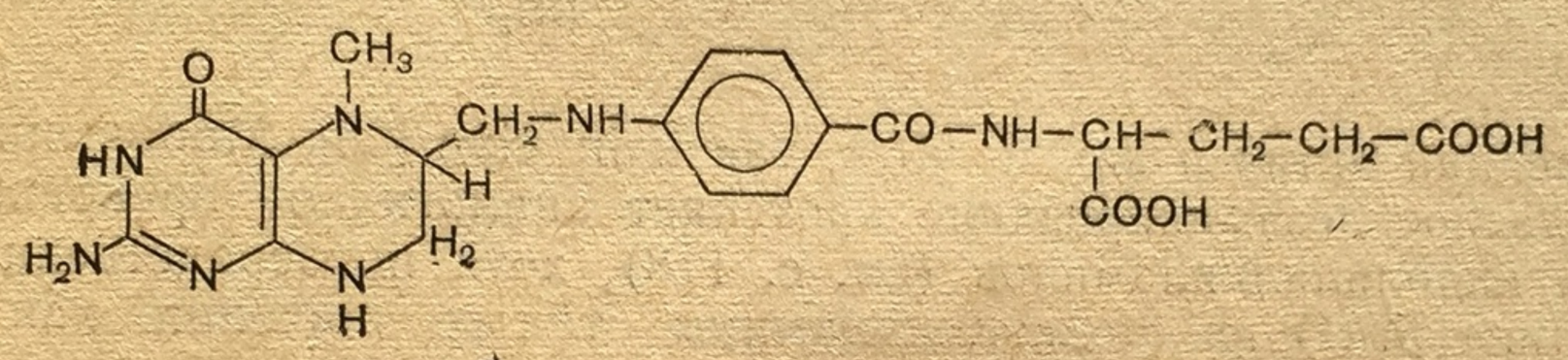
Мощным ингибитором дофамин-β-гидроксилазы является 5-*н*-бутилпиколинамид [62]:



Четвертая стадия — образование адреналина из норадреналина (метилирование) — осуществляется при участии фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы. Процесс идет главным обра-

зом в мозговом слое надпочечников, хотя недавно фермент обнаружен в мозге крыс [74]. Частично очищенный фермент выделен из надпочечников обезьян. Он осуществляет перенос метильной группы с S-аденозилметионина на азот норадреналина. Фермент обладает довольно широкой субстратной специфичностью, но требует обязательного наличия гидроксила в β-положении боковой цепи [61]. Сильными ингибиторами фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы являются замещенные бензиламины, особенно (+)-2,3-дихлор-α-метилбензиламин [48].

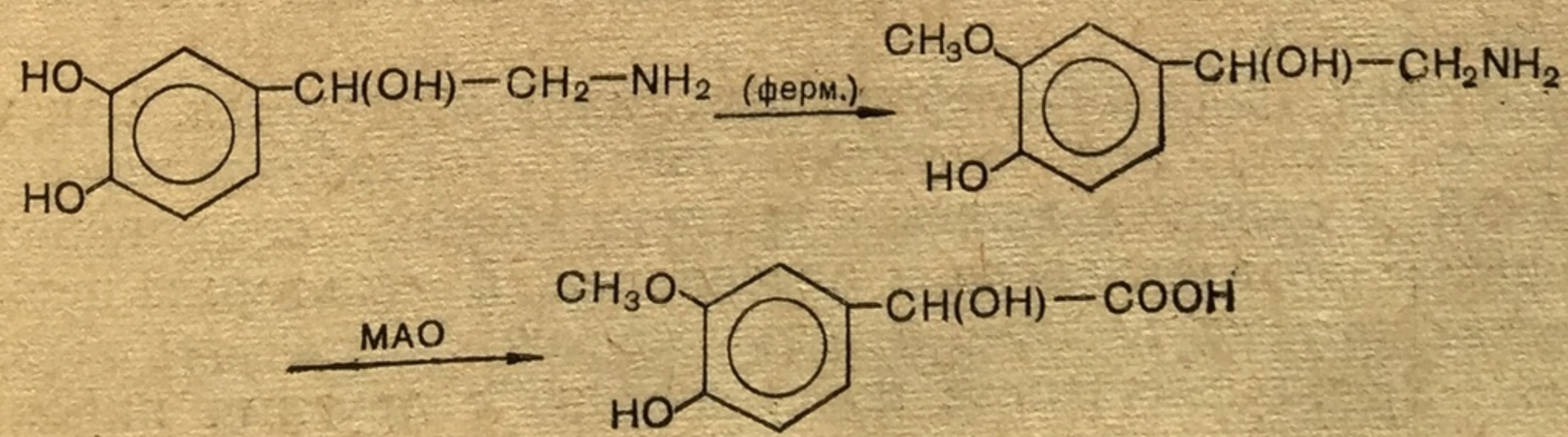
Недавно из мозга крыс была выделена другая N-метилтрансфераза биогенных аминов. В отличие от фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, этот фермент требует наличия 5-метилтетрагидрофолевой кислоты как кофактора:



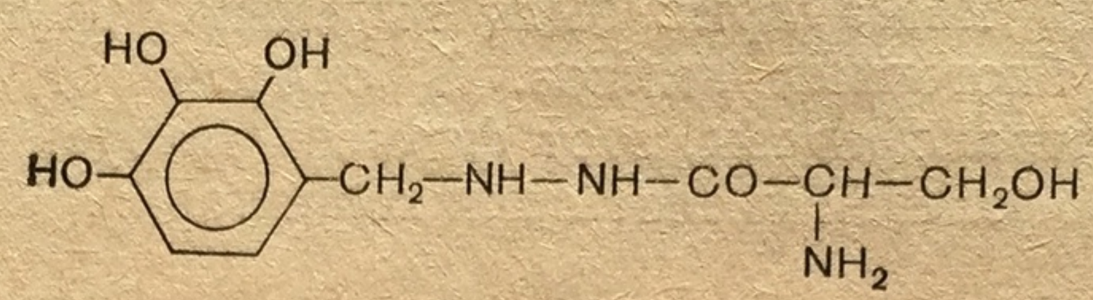
Эта трансфераза способна метилировать ряд первичных и вторичных арилэтиламинов (в этом случае наличие β-гидроксила в боковой цепи не является обязательным) и триптаминов: дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин и т. д. Обращает на себя внимание возможность образования таким путем N, N-диметилтриптаминов, обладающих галлюциногенными свойствами [62а].

Образовавшиеся пирокатехинамины либо сохраняются в депо в связанной форме, либо быстро исчезают из крови [54]. Пирокатехинамины могут переходить из связанного состояния в свободное под действием фенилалкиламинов, не имеющих гидроксила (или содержащих один гидроксил, например тирамин), а также резерпина (см. с. 117).

Сравнительно небольшая часть их (приблизительно 5%) выделяется из организма человека с мочой (в свободном виде или в форме конъюгатов). Бóльшая часть предварительно подвергается различным метаболическим процессам. Основным метаболитом норадреналина и адреналина является 4-окси-3-метоксиминдальная кислота — продукт двух ферментативных превращений: О-метилирования и окислительного дезаминирования.



Катехоламин-О-метилтрансфераза — широко распространенный в органах и тканях фермент, способный переносить метильную группу с S-аденозилметионина (см. с. 121) на один из гидроксилов пирокатехинового ядра (обычно мета — по отношению к боковой цепи). Он находится в цитоплазме всюду, где образуются и проявляют активность пирокатехинамины, и требует для своей активности ионы двухвалентных металлов [36]. Ингибиторами катехоламин-О-метилтрансферазы являются пирогаллол и N^1-(*DL*-серил)-N^2-(2,3,4-триоксибензил)гидразин:



Последний активен как in vitro, так и in vivo [38]. Моноаминооксидазное дезаминирование протекает аналогично превращениям индолилалкиламинов (см. с. 118), хотя непосредственное действие МАО на пирокатехинамины такого значения, как в случае последних, не имеет.

В последнее время считают, что МАО может существовать в изоферментной форме, однако не исключена возможность того, что ее различные формы образуются в результате связи единого фермента с различными мембранами [6, 82]. Так, в мозге крысы обнаружено две монооксидазы, из которых форма А дезаминирует тирамин и серотонин, а форма В — только тирамин [82]. Помимо субстратной специфичности они могут отличаться одна от другой также различными оптимумами pH и температуры.

Особый интерес представляет дофаминовая моноаминооксидаза ($МАО_R$). При электрофорезе она, в отличие от других форм фермента, мигрирует к катоду, устойчива к ингибиторам гидразинового типа и преимущественно дезаминирует дофамин [82].

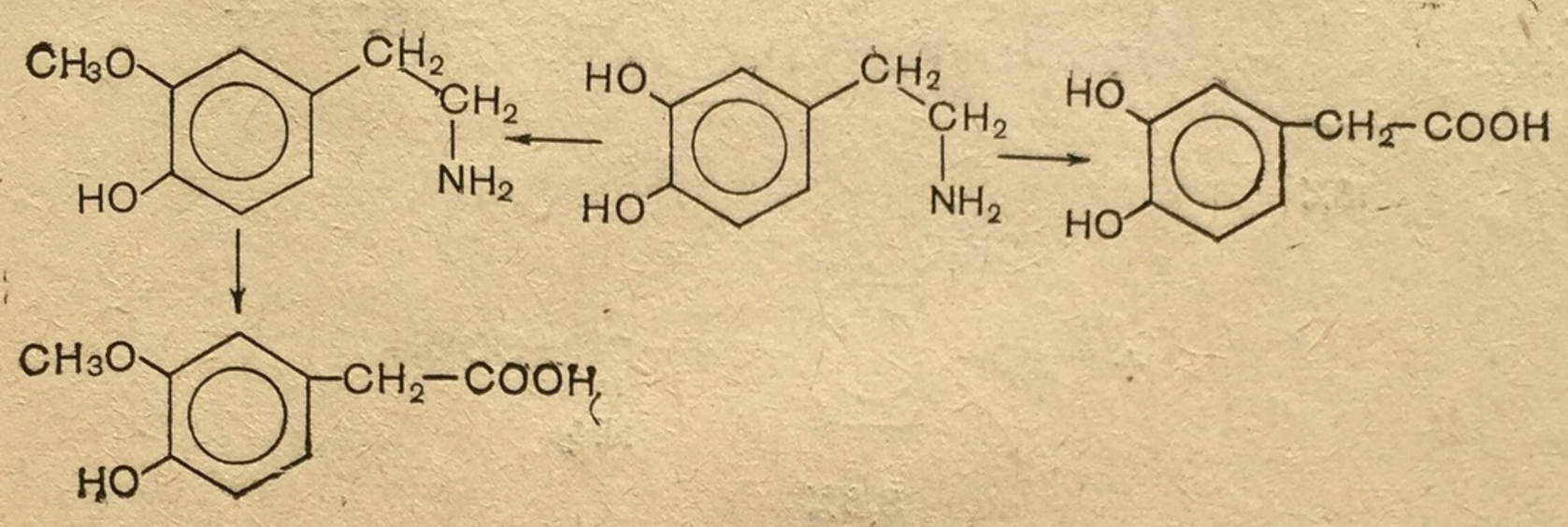
Конечно, метаболизм пирокатехинаминов протекает и в других направлениях (подробнее об этом см. работы [23, 59, 75]). Надо отметить, что бóльшая часть норадреналина в нервных окончаниях после выполнения медиаторной функции снова всасывается нейроном (см. с. 188).

Несколько слов о других биогенных аминах этого класса, которые могут представлять, по нашему мнению, интерес для радиобиологии.

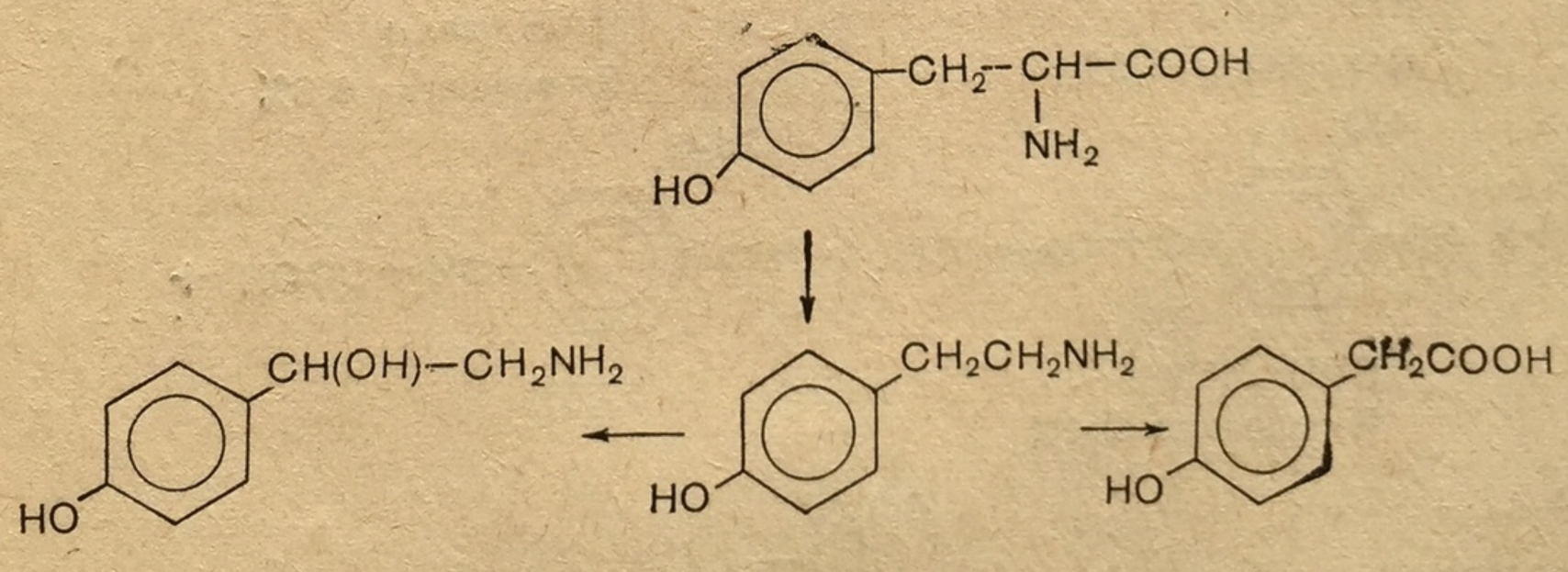
Дофамин (β-3,4-диоксифенилэтиламин) образуется, как указывалось выше, при ферментативном декарбоксилировании *L*-ДОФА и является важным промежуточным соединением в биосинтезе норадреналина и адреналина. В некоторых периферических органах (легкие, печень, кишечник) отмечено высокое и даже преимущественное по сравнению с другими пирокате-

хинаминами содержание дофамина. В мозге наибольшее количество этого амина содержится в ядрах полосатого тела, базальных ганглиях, черной субстанции.

Основной и важнейший путь обмена дофамина — превращение в норадреналин (см. выше). Кроме того, он может дезаминироваться в гомопротокатеховую кислоту (у крыс на 80%) и метилироваться в 3-метокситирамин, превращающийся далее в гомованилиновую кислоту — основной метаболит, выделяемый с мочой [52]:



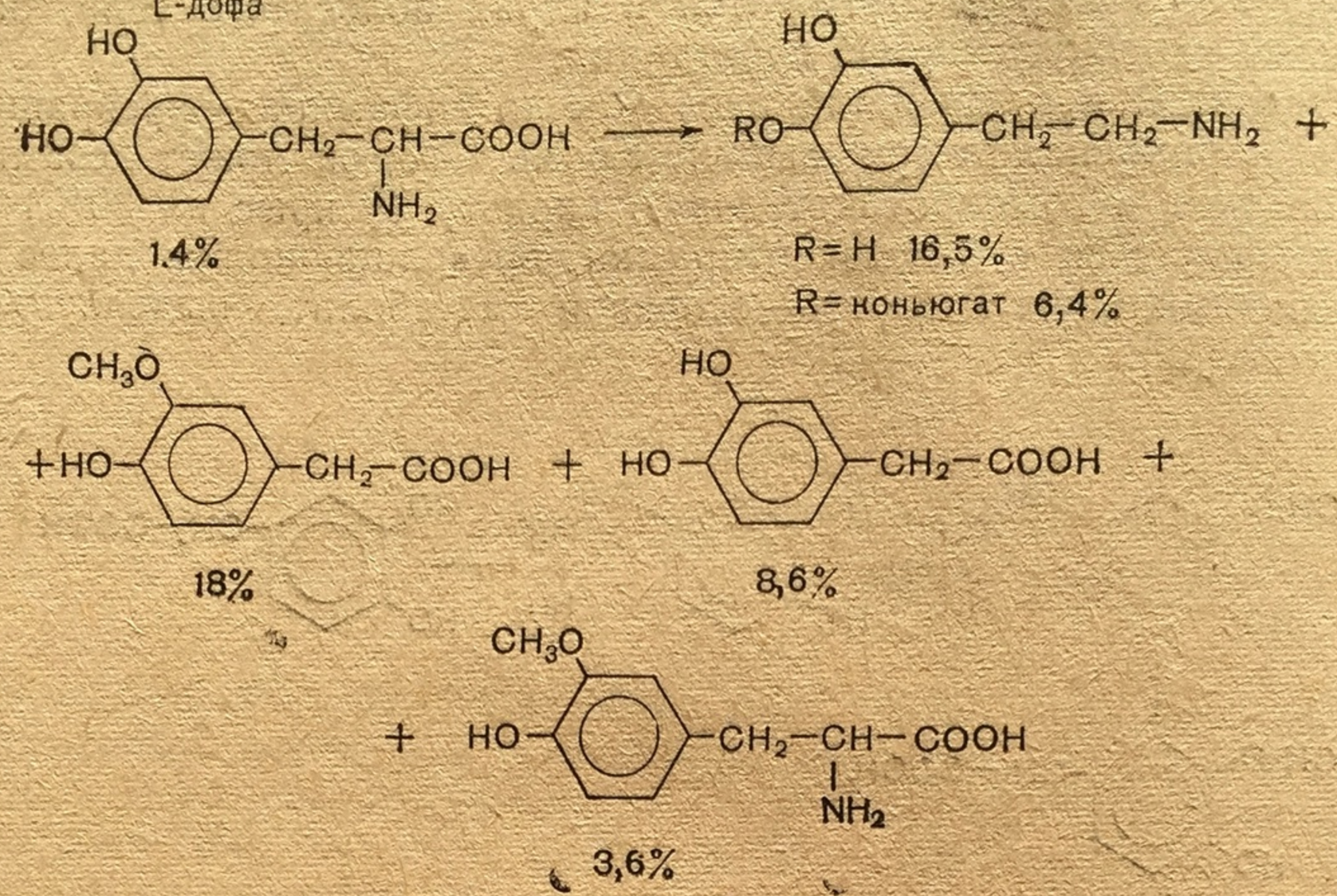
Тирамин (β-4-оксифенилэтиламин) в организме человека образуется из *L*-тирозина за счет декарбоксилазной активности бактериальной формы кишечника и может поступать с пищей (сыр). Тирамин служит прекрасным субстратом для моноаминооксидазы, превращаясь при этом в *n*-оксифенилуксусную кислоту, выделяемую с мочой [35]. Он может, кроме того, превращаться в октопамин (4-оксифенил-β-оксиэтиламин) [70,] а также дофамин и норадреналин:



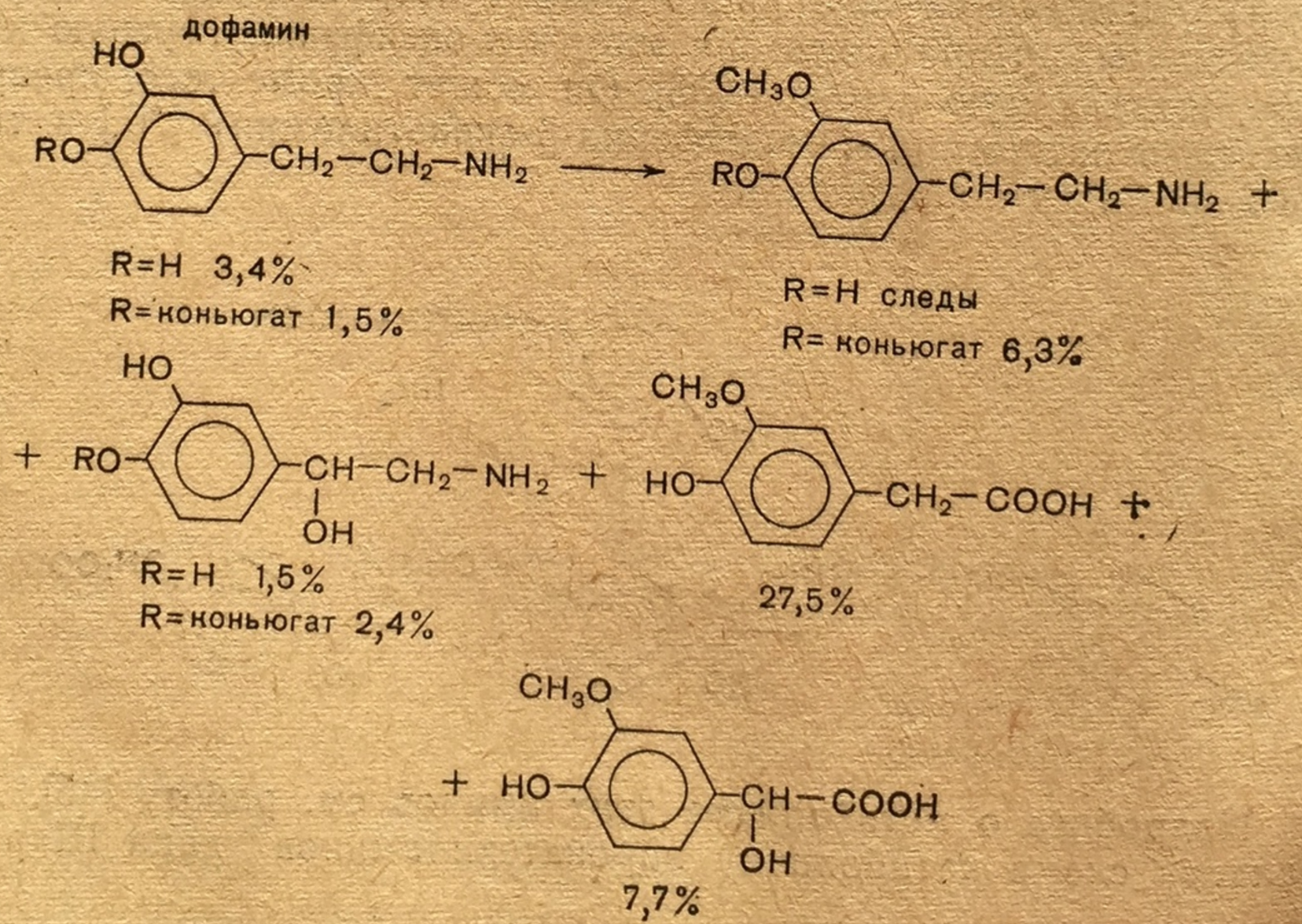
Подробнее о метаболизме этих аминов см. работу [45]. Детальная схема катаболизма пирокатехинаминов дана Шарманом [75].

Для сравнения приведены его данные по процентному содержанию основных метаболитов в моче человека после внутривенного введения *L*-ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина:

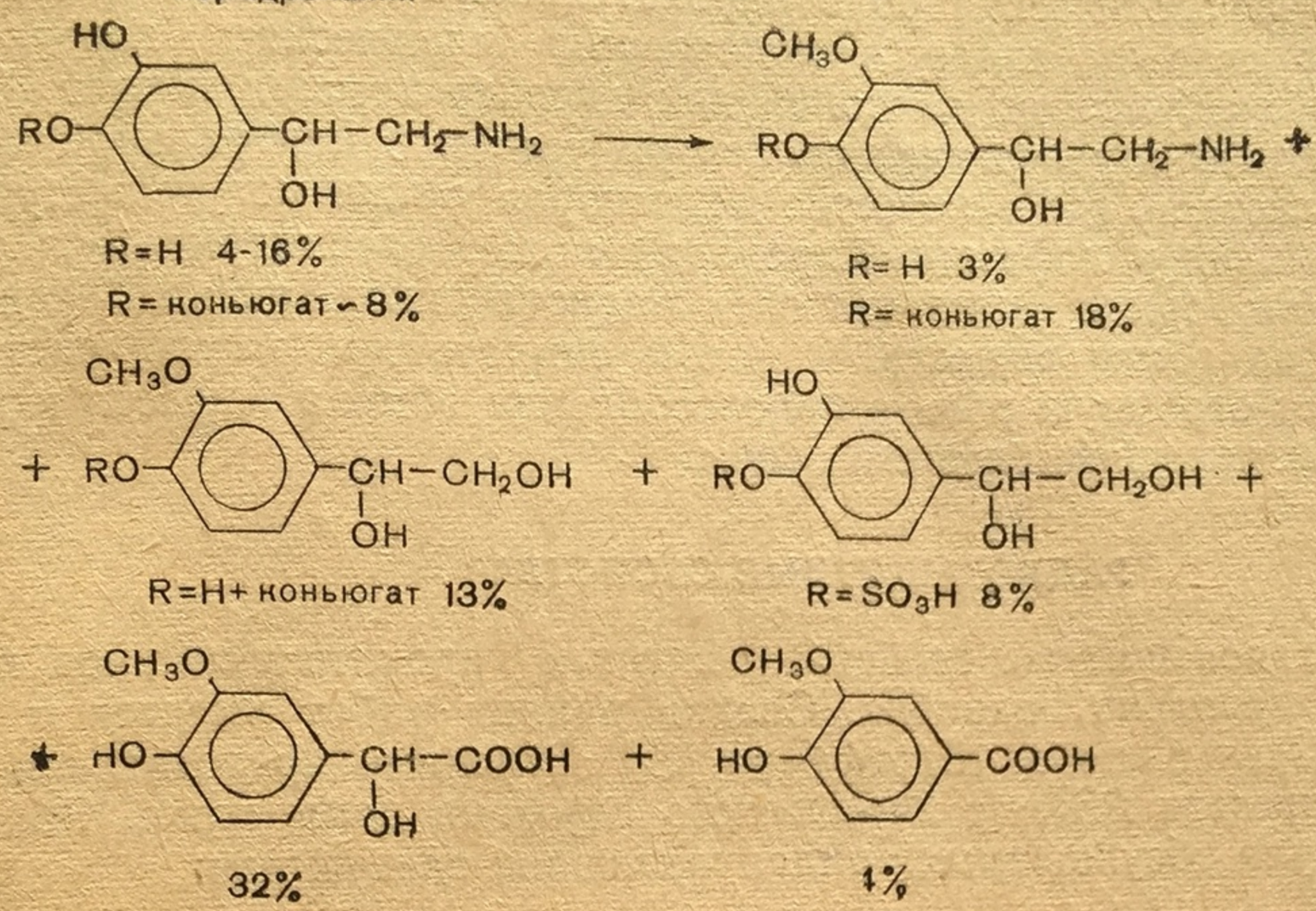
L-дофа



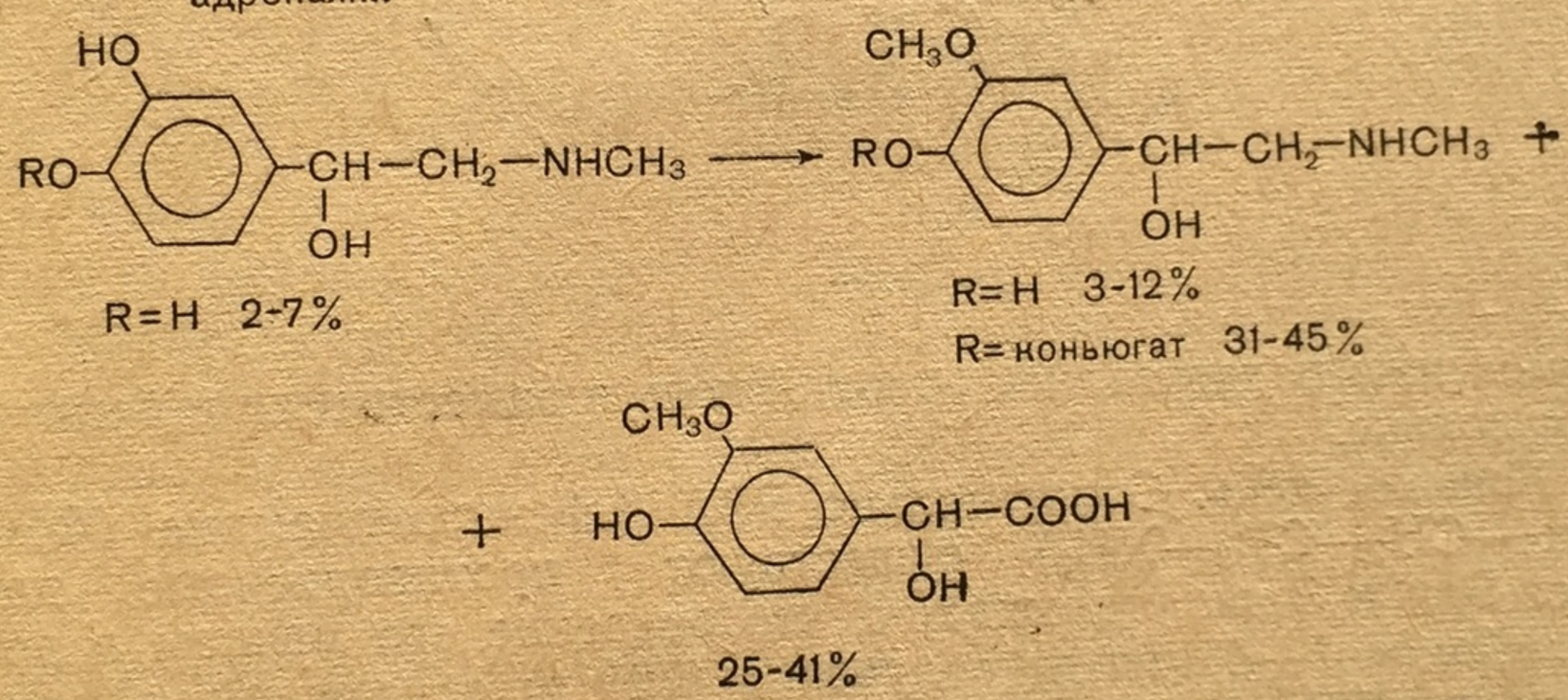
дофамин



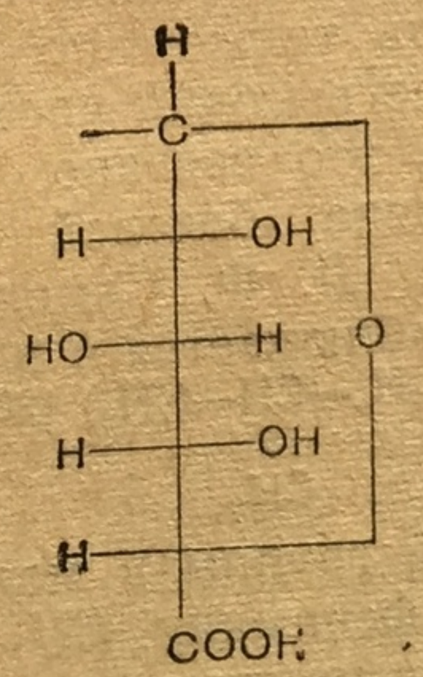
Норадреналин



адреналин



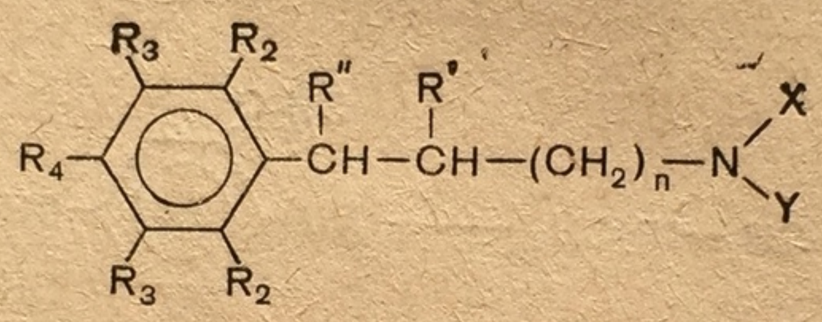
Везде: конъюгат=SO_3H или



Физиологическая роль пирокатехинаминов достаточно ясна. Норадреналин является медиатором (химическим передатчиком) возбуждения в окончаниях адренергических нервов. Считают, что адренергические центры есть и в центральной нервной системе, где в качестве медиаторов также могут выступать адреналин и дофамин. Адреналин может рассматриваться также как гормон мозгового слоя надпочечников, активно влияющий на обмен веществ. В целом симпатоадреналовая система играет огромную роль в приспособлении обмена веществ к резким изменениям внешней среды.

РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА

Радиозащитные свойства основных пирокатехинаминов изучены довольно подробно. Сводка ранних работ имеется в обзоре Мельхинга и Штреффера [69]. Основные представления о зависимости РЗА от химического строения даны ниже. Общая формула обсуждаемых арилалкиламинов следующая:



Изменению подвергались боковая цепь и заместители в бензольном кольце.

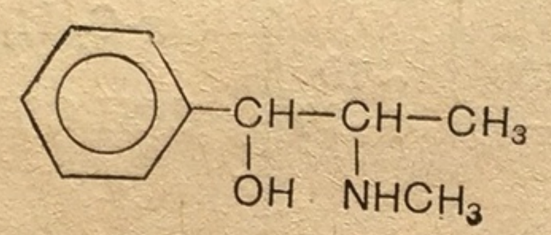
Боковая цепь. Относительно РЗА β-фенилэтиламина (ФЭА, $C_6H_5—CH_2—CH_2—NH_2$) существуют противоречивые данные: Бак и Эрве утверждают, что введение его мышам в дозе 75 *мг/кг* за 1—4 *мин* до облучения (700 *р*) обеспечивает выживаемость 80% мышей [37]; по данным Т. Ю. Ильюченок и сотр. [11], защита мышей составляет только около 10%. Различия, вероятно, связаны с временным фактором, так как РЗА арилалкиламинов проявляется в течение короткого времени после введения. Надо отметить также, что в ранних работах Бака приводится обычно более высокий процент защиты, чем у других авторов (возможно, это связано с применением мышей чистых линий). Укорочение боковой цепи до бензиламина $C_6H_5CH_2NH_2$, по данным Л. Ф. Семенова, приводит к утрате РЗА [25]. То же самое наблюдается и в случае *L*-, *D*- и *DL*-α-фенилэтиламина ($C_6H_5—\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}—NH_2$) [30].

Введение α-метильной группы в молекулу ФЭА приводит к фенилизопропиламину — фенамину ($R' = CH_3$, остальные заместители H) — сильному стимулятору центральной нервной си-

стемы. Относительно его РЗА существуют противоречивые данные: Бак не обнаружил у него РЗА (мыши, внутрибрюшинно 50 *мг/кг* за 1—4 *мин* до облучения 700 *р*) [37], так же, как В. Д. Рогозкин [26] и Доул и сотр. [46]. Лангендорф и Кох применили малую дозу (1 *мг/кг*) и отметили наличие радиозащитного эффекта [65]; аналогичные результаты получил Праслička (3 *мг* на мышь перед облучением 700 *р*, выживаемость 70—80%) [72]. Трудно объяснить эти противоречия, тем более что эфедрин (см. ниже) и производное фенамина — фенатин — обладают крайне слабой РЗА.

Фенилизобутиламин $C_6H_5—CH_2—\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}—CH_2—NH_2$ лишен РЗА [25].

Введение гидроксильной группы в β-положение не увеличивает РЗА в этом ряду. β-Фенилэтаноламин обладает слабой РЗА ($R''=OH$, остальные заместители H), а эфедрин совер-



шенно не активен [37, 65] или обладает очень слабой активностью (выживаемость мышей 10%, 1 *мг/кг* подкожно за 15—10 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 600 *р*) [26].

β-Фенилаланин $C_6H_5—CH_2—\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}—COOH$ практически лишен РЗА [25].

Замещение в бензольном кольце. Наиболее изученными соединениями в этой группе являются биогенные амины: тирамин ($R_4=OH$, $n=0$, остальные — заместители H), норадреналин ($R_3=R_4=R''=OH$, $n=0$, остальные — заместители H) и адреналин ($R_3=R_4=R''=OH$, $n=0$, $X=CH_3$, остальные — H).

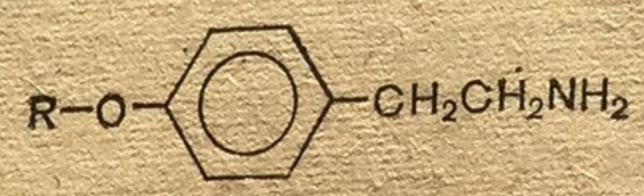
Тирамин обладает определенной РЗА (мыши, внутрибрюшинно, 80 *мг/кг* за 1—4 *мин* до облучения 700 *р*, выживаемость 80% [37]; мыши, 100—130 *мг/кг* внутрибрюшинно за 10—15 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 600 *р*, выживаемость 22,5%) [26].

Ряд О-алкилтираминов был синтезирован В. Г. Яшунским и сотр. [22]. Данные по РЗА этих соединений в зависимости от мощности дозы облучения [11] представлены в табл. 40.

Из этих данных авторы сделали вывод, что РЗА заметно увеличивается при переходе от тирамина к его О-метиловому эфиру, потом снижается, а при $R=C_5H_{11}$ снова возрастает, но только при малой мощности дозы (10 *р/мин*). Это очень любопытный факт, так как обычно снижение мощности дозы в слу-

Таблица 40

Радиозащитный эффект О-алкилтираминов*

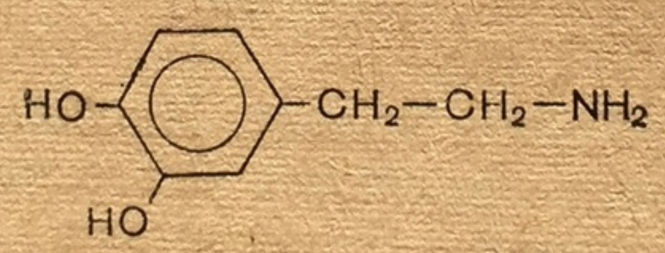


R	Доза облучения, *р*	Мощность дозы, *р/мин*	Выживаемость, %	R	Доза облучения, *р*	Мощность дозы, *р/мин*	Выживаемость, %
H	1000	2400	~10	*н*-C_5H_{11}	1000	2400	—
	800	64—67	~10		800	64—67	—
CH_3	1000	2400	20—40		1000	10	40—50
	800	64—67	30—50	*н*-C_6H_{13}	800	64—67	—
	1000	10	10—30	*н*-C_7H_{15}	1000	10	10—30
н-C_3H_7	800	64—67	10—20	*н*-$C_{10}H_{21}$	1000	10	10—30
н-C_4H_9	1000	2400	~10	$OCH_2C_6H_5$	1000	2400	—
	800	64—67	10—20		800	64—67	—

* Мыши, препараты вводили внутрибрюшинно.

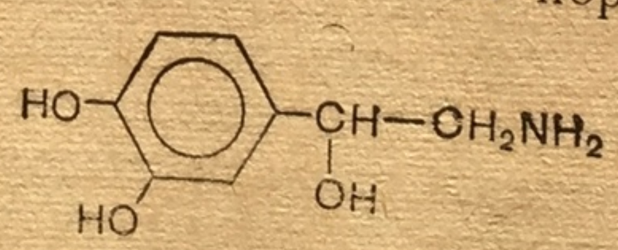
чае применения радиопротекторов неблагоприятно сказывается на их активности.

Относительно РЗА дофамина также имеются противоречивые



данные: Бак [37], а также Прасад и Ван Вёрт [71] считают, что он обладает значительной РЗА (выживаемость 80% мышей, 10 *мг/мышь* внутрибрюшинно за 3 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 700 *р*, 121 *р/мин*), с чем не согласен Лангендорф (цит. по [28]).

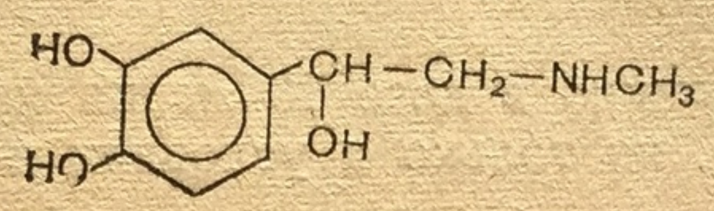
При введении в молекулу дофамина в β-положение боковой цепи гидроксильной группы возникает норадреналин (НА):



Данные по нему также противоречивы. Большинство исследователей утверждают, что НА обладает небольшой или средней

РЗА (сводку по этим вопросам см. в работе [69]). Однако В. И. Кулинский показал, что норадреналин обладает высокой РЗА (57±6,4% выживаемости мышей; 1,84 *мг/кг* гидротартрата *L*-норадреналина подкожно за 15 *мин* до рентгеновского облучения в дозе 806 *рад*, 422 *р/мин*) [15].

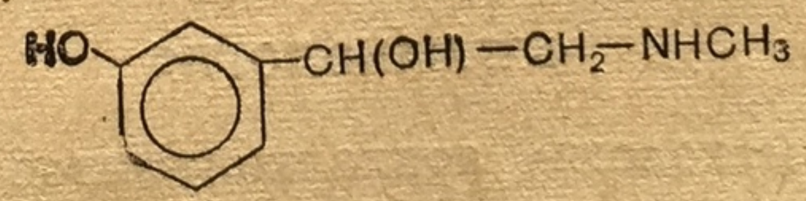
Относительно РЗА адреналина также нет единой точки зре-



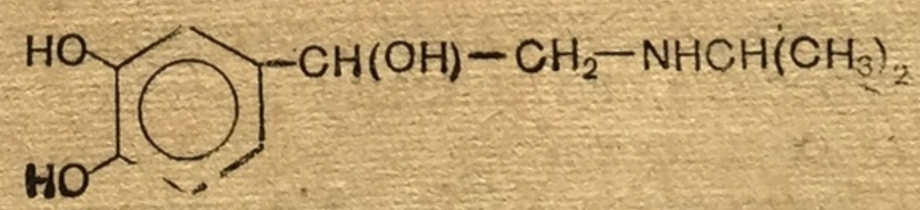
ния. Большинство исследователей считают его слабым радиопротектором или радиопротектором средней силы. Так, Л. Ф. Семенов на большом числе мышей показал, что он обеспечивает 10% выживаемости (0,01—0,05 *мг/мышь*, рентгеновское облучение в дозе 700 *р*) [25]. Такую же величину защиты приводит и В. Д. Рогозкин (7,5% выживаемости мышей, 0,6 *мг/кг* подкожно за 5—10 *мин* до облучения в дозе 600 *р*) [26]. В. И. Кулинский указывает на более высокую РЗА адреналина (выживаемость мышей 34±8,0%, доза 1 *мг/кг* подкожно, условия облучения те же, что и для НА) [15], а по Э. Я. Граевскому и М. М. Константиновой, адреналин надо отнести к «хорошим» протекторам (75±8,3% выживаемости, 0,1 *мг/мышь* за 15 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 700 *р*, 280 *р/мин* [7]).

Противоречивы и данные, полученные на крысах: имеется указание об умеренной активности адреналина [53]; с другой стороны, отмечается, что введение 10 *мг* битартрата адреналина на крысу (подкожно за 5 *мин* до облучения 800 *р* — шоковое состояние!) обеспечивает выживаемость 39% животных [50]. Эти различия, вероятно, зависят частично от различной мощности дозы, использованной разными авторами. Действительно, С. П. Ярмоненко и сотр. показали, что в условиях γ-облучения с мощностью дозы 710 *р/мин* адреналин показывает высокую РЗА (мыши и крысы, приблизительно 55% выживаемости за 2,5 *мин* до облучения в дозах 1200 и 950 *р* соответственно) [24].

Мезатон (фенилэфрин)

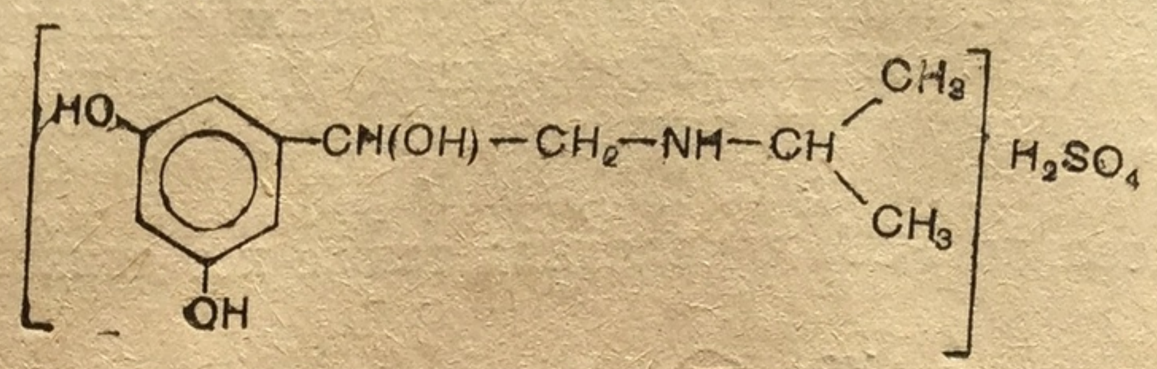


и изадрин (изопротеренол)



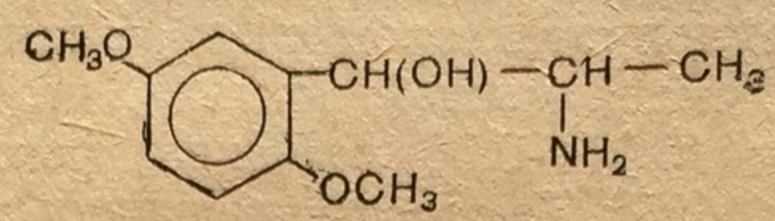
обладают РЗА того же порядка, что и адреналин [15], однако В. Д. Рогозкин для мезатона указывает только приблизительно 10% выживаемости мышей [26].

Алупент (метапротеренол-сульфат)



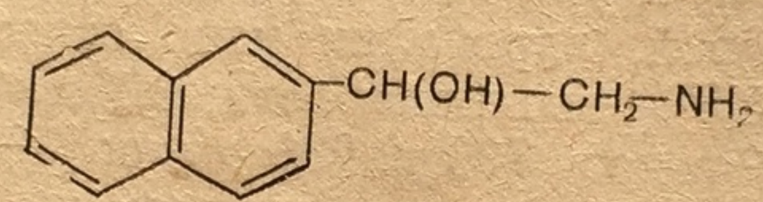
будучи введен подкожно в дозе 10 *мг* на крысу, обеспечивает выживаемость 46%, но только в условиях шокового состояния [50].

Весьма высокой РЗА обладает метоксамин:



(90% выживаемости мышей, 25 *мг/кг* внутрибрюшинно за 5 *мин* до облучения при 950 *рад*; 50% выживаемости — при 1100 *рад*) [78].

β-Нафтильный аналог норадреналина



обладает слабой РЗА (приблизительно 10% выживаемости мышей за 3—5 *мин* до γ-облучения Co^{60} в дозе 850 *р*) [5].

Приведенные примеры показывают, что сделать в настоящее время выводы о зависимости РЗА от химического строения в ряду арилалкиламинов, хотя бы подобные тем, которые сделаны нами в случае аминотиолов и индолилалкиламинов, пока не представляется возможным. Должна быть проведена еще большая исследовательская работа, причем очень желательно изучение РЗА арилалкиламинов при разных мощностях доз, в том числе с применением импульсного облучения.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакология арилалкиламинов изучена очень подробно и прекрасно освещена в монографии, изданной под редакцией Блашко [56], поэтому ниже приводятся лишь краткие сведения, интересные, по нашему мнению, для трактовки вопросов РЗА этих соединений.

Токсичность. $ЛД_{50}$ β-фенилэтиламина (ФЭА) для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 146,0±3,8 *мг/кг* [11]. Введение α-метильной группы (фенамин) резко повышает токсичность соединения: $ЛД_{50}$ для мышей (внутривенно) —

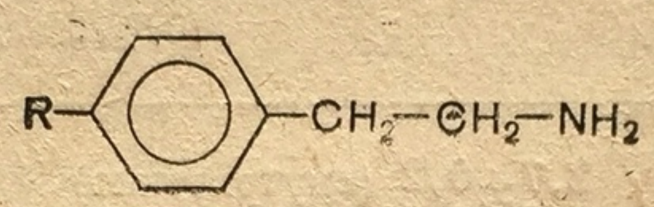
25 *мг/кг*, для крыс (тот же способ введения) — 65 *мг/кг*. Несомненно, это связано с сильным возбуждением центральной нервной системы [29].

Токсичность сначала резко падает при переходе от ФЭА к тирамину, а затем возрастает, проходя через максимум, при введении в бензольное кольцо ФЭА алкоксигрупп [11] (табл. 41).

Наиболее изучены производные фенилэтаноламина, а среди них пирокатехинамины. Сам фенилэтаноламин мало токсичен: минимальная летальная доза для крыс при внутривенном введении составляет 140 *мг/кг* [79].

Таблица 41

Острая токсичность производных фенилэтиламина [11]*



R	$ЛД_{16}$, *мг/кг*	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	$ЛД_{84}$, *мг/кг*	Картина отравления
H(ФЭА)	133,0	146,0±3,8	154,0	Судороги, саливация
HO (тирамин)	1070,0	1140,0±21,8	1190,0	То же
CH_3O	120,0	142,0±8,7	168,0	»
н-C_3H_7O	128,0	145,0±6,5	164,0	»
н-C_4H_9O	193,0	206,0±4,7	219,0	Судороги
н-$C_5H_{11}O$	79,0	96,5±7,3	119,0	Угнетение
н-$C_6H_{13}O$	55,7	66,5±3,7	78,0	»
н-$C_7H_{15}O$	48,5	52,5±1,4	56,0	»
н-$C_{10}H_{21}O$	74,0	91,0±5,8	111,0	»
н-$C_{12}H_{25}O$	91,5	110,0±7,3	132,0	»
$C_6H_5CH_2O$	115,0	129,0±5,6	146,0	Судороги

* Препарат вводили мышам внутрибрюшинно.

Норадреналин значительно более токсичен при тех же условиях введения (табл. 42).

N-алкилирование норадреналина (переход к адреналину) вызывает дальнейшее увеличение токсичности. Ниже приведены данные о токсических дозах *L*-адреналина в *мг/кг* для животных, представляющих интерес для изучения радиопротекторов [63] (табл. 43).

Следует указать, что пирокатехинамины с двумя свободными фенольными гидроксилами мало эффективны при введении внутрь. Так, токсическая доза адреналина для мышей per os составляет приблизительно 50 *мг/кг* при $ЛД_{50}$ приблизительно 2,5—3,0 *мг/кг* (внутривенно).

Таблица 42

Острая токсичность норадреналина (НА) [63]

Вид животных	Вещество	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	Вид животных	Вещество	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
Мыши:			Крысы:		
L-НА		5,0±1,0	*L*-НА		0,10±0,01
D,L-НА		~10	*D,L*-НА		0,13±0,02

Таблица 43

Острая токсичность *L*-адреналина [63]

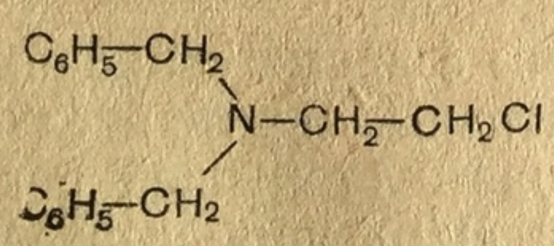
Вид животных	$ЛД_{50}$, *мг/кг*
Мыши	2,7±0,2 (внутривенно)
	4,6±0,55 (внутрибрюшинно)
Крысы	0,04±0,004 (внутривенно)
Собаки	0,2—2,0 (внутривенно, токсическая доза)
	5,0—6,0 (подкожно, токсическая доза)
Человек	>7 (внутримышечно, токсическая доза)

Высокая токсичность сохраняется у N-этил-НА, а затем резко уменьшается: токсическая доза изадрина (N-изопропил-НА — 60 *мг/кг*, N-бутил- и N-изобутил-НА — 200 *мг/кг* (мыши, подкожно). $ЛД_{50}$ *L*-эфедрина — 260 *мг/кг* (мыши, внутривенно).

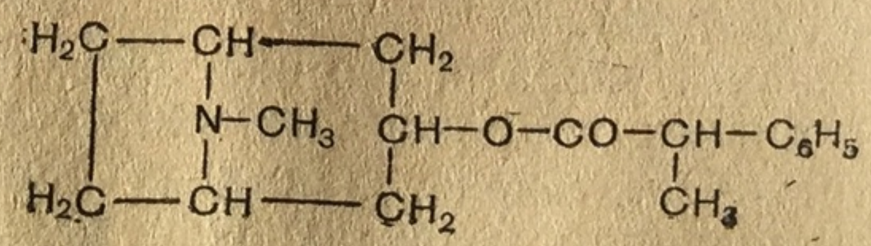
Адренорецепторы. Со времени работ Олквиста [32—34] адренореактивные структуры (адренорецепторы) принято разделять на два типа.

I. *α-Адренорецепторы,* возбуждение которых связано обычно с повышением функции органа: 1) сужение кровеносных сосудов; 2) повышение тонуса гладкой мускулатуры селезенки, матки, семенных пузырьков и т. д.; 3) сокращение третьего века кошки, пиломоторная реакция, расширение зрачка и т. д., и реже с угнетением функции органа: расслабление кишечника.

Типичным α-адреномиметиком является мезатон (фенилэфрин). Известны соединения, избирательно снимающие эти эффекты: α-адреноблокаторы — алкалоиды спорыньи, дибенамин (*а*), тропафен (*б*) и т. д.

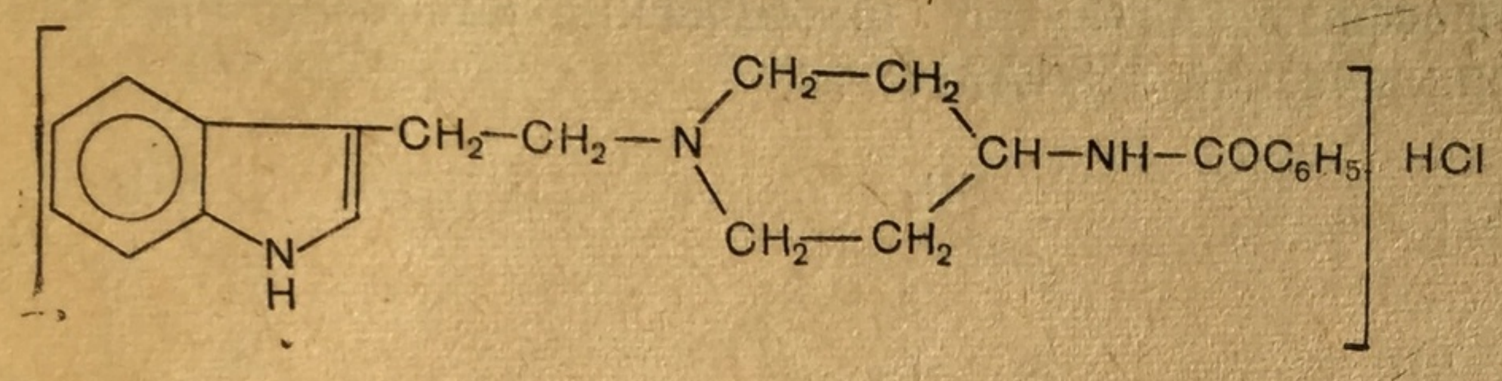


а



б

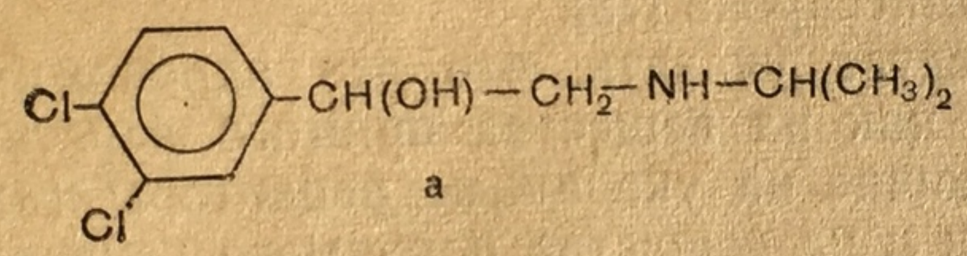
Новым, интересным α-адреноблокирующим агентом конкурентного типа является индорамин, обладающий также местноанестезирующими, противогистаминными и антисеротониновыми свойствами [81]:

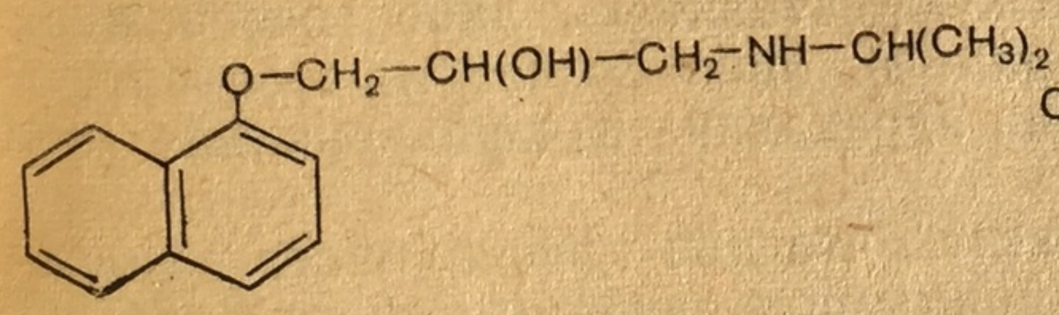


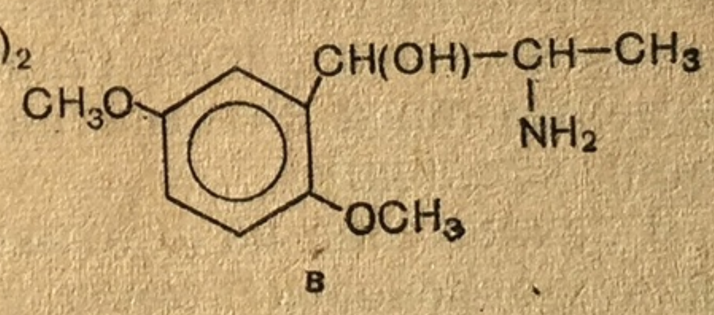
II. β-*Адренорецепторы,* возбуждение которых связано обычно с угнетением функции органа: 1) расширение кровеносных сосудов; 2) расслабление гладких мышц и бронхов, матки и кишечника; 3) влияние на сердце.

Следует отметить, впрочем, что большинство гладких мышц имеет α- и β-адренорецепторы. Типичным β-адреномиметиком является изадрин (изопротеренол).

β-Адреноблокаторами являются дихлоризопротеренол (*а*) (не очень правильное химическое название N-изопропил — β-окси-3,4-дихлорфенилэтиламина), пропранолол (*б*) и метоксамин (*в*)





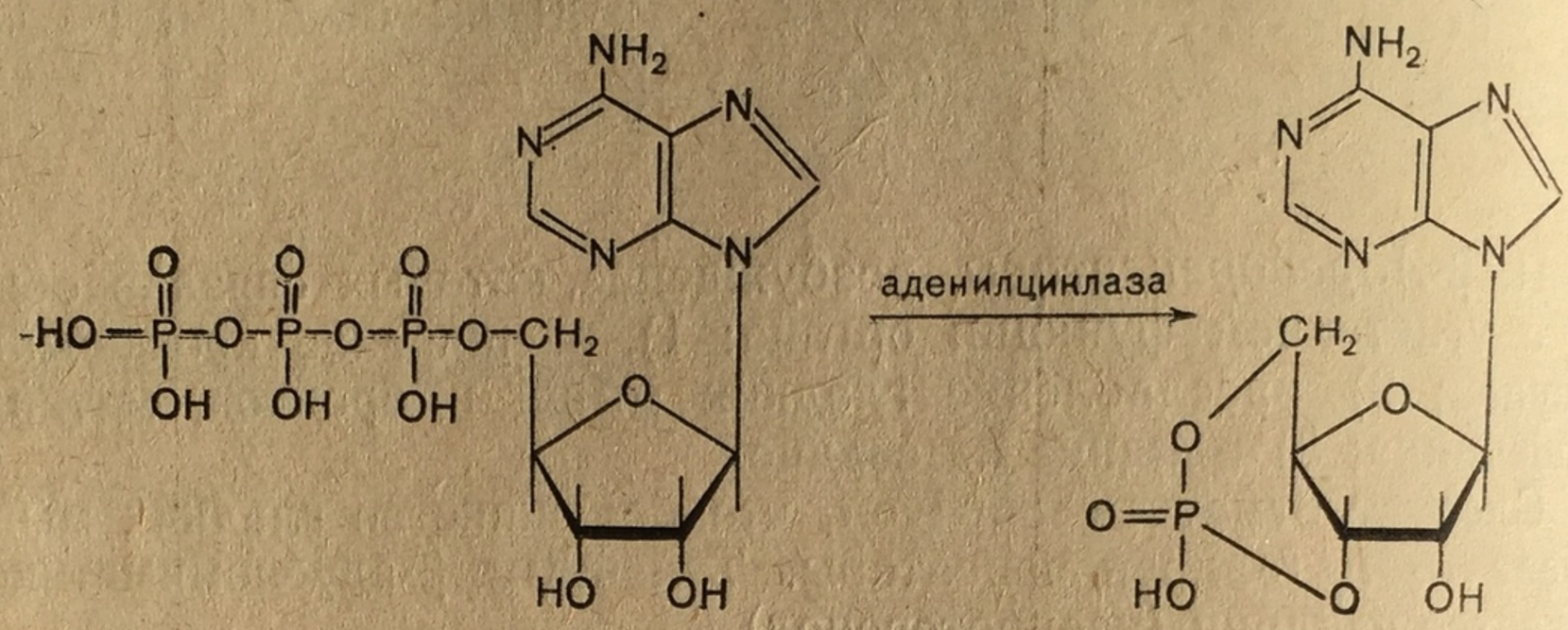


Следует указать, что ряд эффектов арилалкиламинов не укладывается в эту классификацию, например влияние адреналина на углеводный обмен относят иногда к влиянию на γ-рецепторы. Кроме того, рецепторы кишечника обозначены как δ-рецепторы [49].

Из природных пирокатехинаминов адреналин возбуждает как α-, так и β-адренорецепторы, норадреналин — α-адренорецепторы, но оказывает также стимулирующее действие на сердце. Для адреналина характерно также действие на углеводный обмен (возбуждение γ-рецепторов): гипергликемия, уменьшение содержания гликогена в печени, скелетных и сердечных мышцах.

С биохимической точки зрения следует отметить, что α-адренорецепторы являются белками, содержащими сульфгидриль-

ные группы и, видимо, ионы Fe^{2+}. β-Адренорецепторы не содержат SH-групп, но являются также металлопротеидами. Наконец, γ-адренорецептивной структурой может считаться фермент — аденилциклаза, осуществляющий превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозин-3′,5′-монофосфат (циклический 3′,5′-АМФ):



Последний через активацию киназной системы обеспечивает переход «фосфорилазы *b*» в «фосфорилазу *a*» — фермент, катализирующий процесс превращения гликогена в глюкозо-1-фосфат. Подробнее об адренорецепторах см. в интересной монографии И. В. Комиссарова [13].

Наконец, следует указать, что все адреномиметики могут быть разделены как на вещества прямого действия, непосредственно действующие на указанные рецепторы (адреналин, норадреналин), так и на вещества непрямого действия; последние проявляют адреномиметическую активность, либо освобождая норадреналин из депо (тирамин), либо препятствуя захвату и ферментативной инактивации адреналина и норадреналина (фенамин, эфедрин).

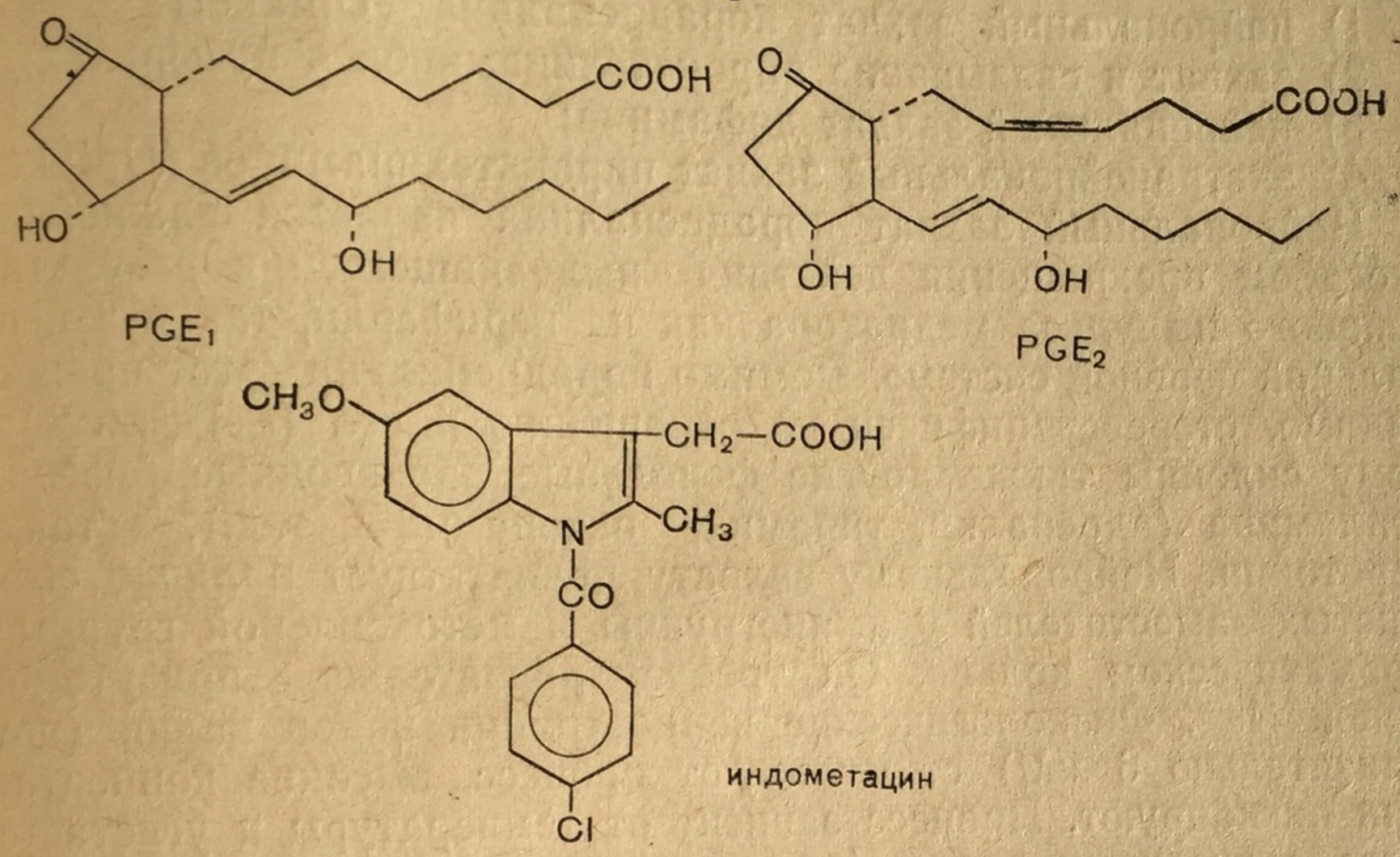
В заключение надо отметить, что для эффективного возбуждения α-адренорецепторов прямыми адреномиметиками необходимо наличие в метаположении бензольного кольца фенольного гидроксила; введение *n*-гидроксила лишь усиливает это действие. Наличие в β-положении алкаминовой цепи спиртового гидроксила необходимо для проявления прямого адреномиметического действия [73].

Для взаимодействия с β-адренорецепторами крайне необходимо наличие *n*-фенольного гидроксила и спиртовой гидроксильной группы [64].

Сложным вопросом является взаимодействие пирокатехинаминов с другими низкомолекулярными регуляторами: биогенными аминами (серотонин, гистамин), стероидными и пептидными гормонами и простагландинами. Простагландины группы E (PGE_1 и PGE_2) — антагонисты катехоламинов по действию на гладкую мускулатуру сосудов и некоторым биохимическим показателям, они уменьшают количество выделившегося норадре-

налина в ответ на нервный импульс. Кроме того, раздражение адренергических нервов или введение пирокатехинаминов вызывает усиленное выделение простагландинов.

Введение экспериментальным животным ингибиторов биосинтеза простагландинов, например индометацина, приводит к усиленному освобождению норадреналина:



Создается впечатление, что и эндогенные простагландины способны блокировать передачу возбуждения в адренергических синапсах [57а].

Освобождение и захват пирокатехинаминов. Процессы освобождения и инактивации НА как медиатора под действием нервного импульса имеют некоторые особенности. Прежде всего нужно помнить, что НА содержится в пузырьках двух типов: больших (диаметр 70—80 *нм*) и малых (диаметр около 45 *нм*). Большие пузырьки образуются в аппарате Гольджи, транспортируются по аксону с участием микротрубочек и секретируют медиатор при помощи экзоцитоза — процесса «сплавления» пузырька с мембраной и образования отверстия, через которое и выходит НА. Опустевшие большие пузырьки отрываются от мембраны, превращаются в малые пузырьки, заполняются НА. Малые пузырьки выделяют норадреналин в синапс также путем экзоцитоза или «тесного контакта».

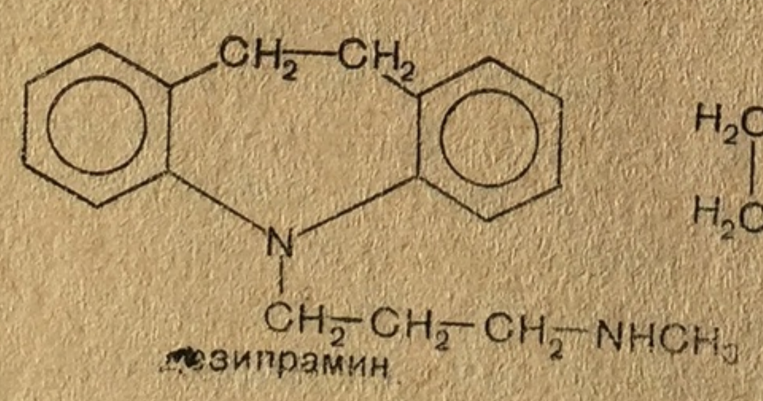
Основные запасы медиатора находятся в малых пузырьках. Для освобождения медиатора под действием нервного импульса необходимы внеклеточные ионы Ca^{2+}.

В некоторых случаях выделение НА может происходить в цитозоль (растворимая часть цитоплазмы), а из него уже во внеклеточное пространство. Такой процесс происходит под действием «непрямого симпатомиметика» — тирамина. Подробнее об этих явлениях см. в работе [77].

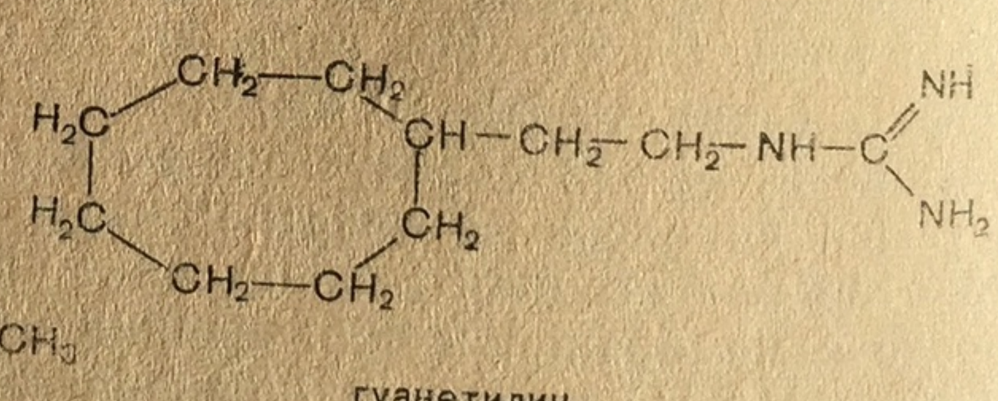
Как отмечалось выше, процессы инактивации норадреналина отличаются от аналогичных явлений в случае серотонина и особенно ацетилхолина тем, что большая часть освободившегося медиатора впоследствии всасывается обратно, а не разрушается ферментативно. Иверсен [58] различает четыре подобных процесса:

1) нейрональный захват норадреналина ($Uptake_1$);
2) захват и связывание пирокатехинаминов в пузырьках;
3) нейрональный захват дофамина;
4) экстранейрональный захват пирокатехинаминов ($Uptake_2$).

Нейрональный захват норадреналина является важнейшим способом прекращения действия выделившегося в результате нервного импульса медиатора как на периферии, так и в центральной нервной системе. Помимо норадреналина (этот процесс, видимо, стереоспецифичен по отношению к его (—)-форме) к нему склонны также другие фенольные производные β-фенилэтиламина (адреналин, тирамин, октопамин и т. д.), а также серотонин. Нейрональному захвату препятствует наличие объемистых заместителей у аминогруппы и метоксильной группы в ароматическом кольце. Он требует обязательно присутствия ионов Na^+. Физиологические концентрации ионов калия (приблизительно 6 *мМ*) стимулируют процесс, высокие концентрации ингибируют. Процесс зависит от температуры и угнетается метаболическими ядами (цианиды, динитрофенол) и аноксией. Его специфическими ингибиторами являются фенилалкиламины, лишенные гидроксильных групп (например, фенамин), а также трициклические антидепрессанты (например, дезипрамин), местные анестетики (кокаин), антиадренергические вещества (гуанетидин, бретилий).

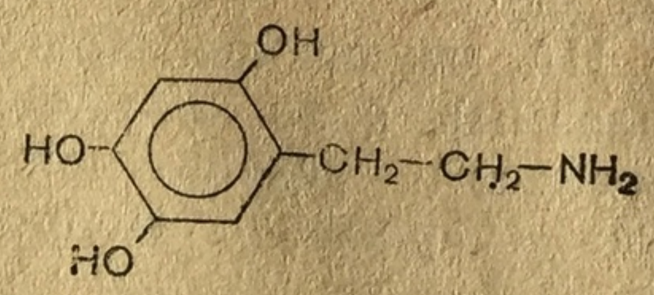


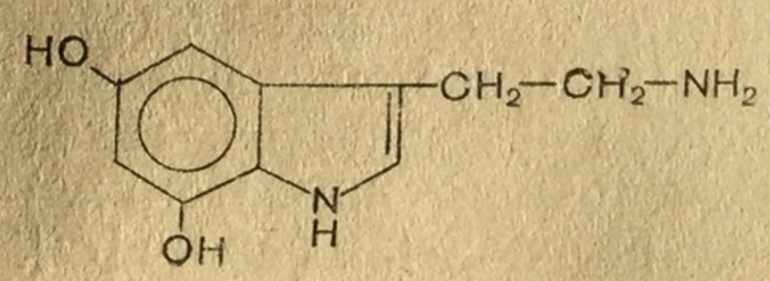
дезипрамин



гуанетидин

Очень интересное вещество 6-дофамин, который селективно захватывается адренергическими нейронами и затем вызывает их разрушение (химическая симпатэктомия). Аналогичным действием обладает, видимо, и 5,7-диокситриптамин [40].

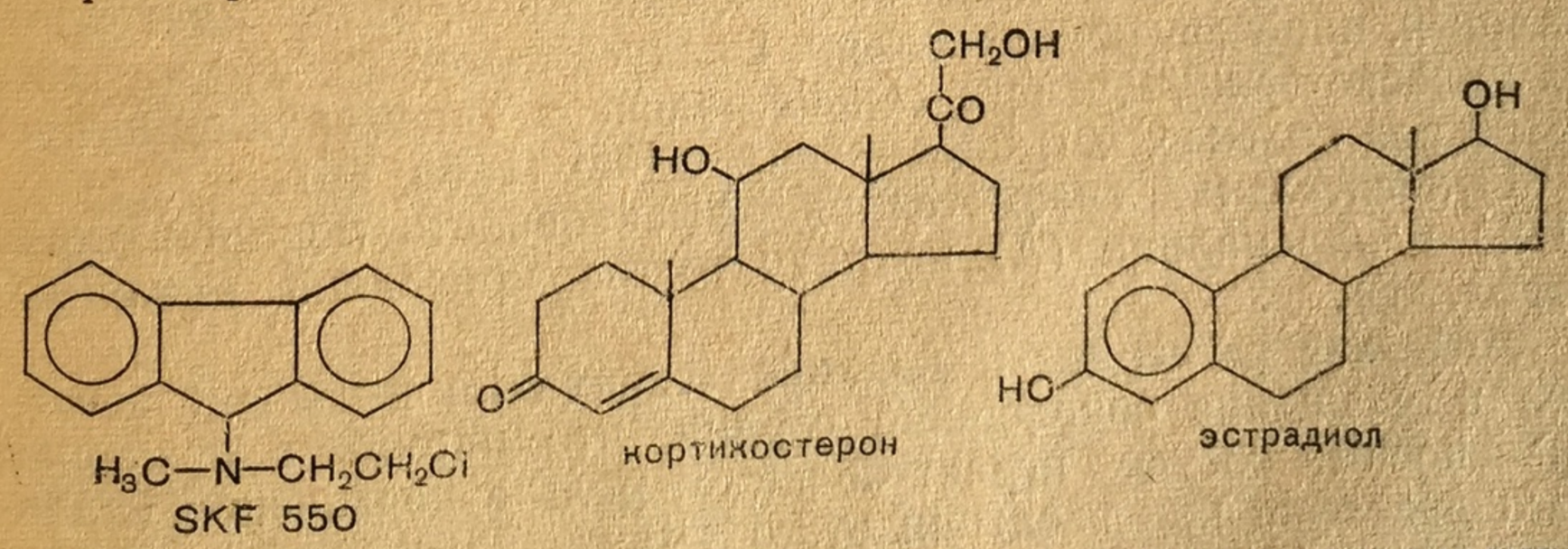




Захваченный норадреналин переходит в пузырьки, где в стехиометрических соотношениях связывается с АТФ. Этот процесс представляет собой активный транспорт через мембрану и связан с наличием магнийзависимой АТФ-азы. Он специфически ингибируется резерпином и тетрабеназином и требует наличия в молекуле или пирокатехиновой группировки, или гидроксила в боковой цепи. Все сказанное относится и к серотонину, также сохраняющемуся в специфических гранулах.

Дофаминергические нейроны ЦНС имеют свою систему захвата медиатора, близкую к процессу $Uptake_1$, но отличающуюся от последнего слабой ингибируемостью дезипрамином и сильной — холинолитиками.

Экстранейрональный захват пирокатехинаминов получил название $Uptake_2$. В этом случае речь идет о поглощении аминов гладкой мускулатурой сосудов, сердечной мышцей и т. д. По сравнению с нейрональным захватом этот процесс характеризуется более низким сродством указанных тканей к аминам, однако вследствие значительно большего их объема по сравнению с нервной тканью общее количество поглощенных веществ достаточно велико. В отличие от процесса $Uptake_1$, экстранейрональный захват характеризуется интенсивным метаболизмом поглощенных пирокатехинаминов с участием моноаминооксидазы и катехоламин-О-метилтрансферазы. Процесс не отличается стереоспецифичностью, а адреналин поглощается указанными тканями легче, чем норадреналин. Он не зависит от АТФ. Амины, имеющие объемистые заместители при азоте боковой цепи и метоксигруппы в ароматическом ядре, являются ингибиторами экстранейронального захвата. Сильными ингибиторами процесса $Uptake_2$ служат β-галогенэтиламины и стероидные гормоны (кортикостерон и эстрадиол). Подробнее об экстранейрональном захвате см. в работе [51].



Влияние на гладкую мускулатуру и кровяное давление. В зависимости от химического строения арилалкиламины возбуждают либо α-, либо β-адренореактивные структуры и вызывают соответственно повышение или понижение тонуса гладкой мускулатуры, а также повышение или соответственно понижение кровяного давления. Структурные требования указаны выше.

Количественные данные приведены в обзорах [2, 63], сравнительные данные по спазмогенному действию на отрезок аорты и кровяное давление у анестезированных кроликов — в работе [73] (табл. 44).

К группе А отнесены соединения, высокоактивные по обоим показателям. Почти все они содержат β-ОН-группу. Гидроксил в метаположении необходим для проявления высокой активности.

В группе В находятся вещества, более активно действующие на изолированный орган, чем на кровяное давление. Они содержат *м*-ОН, но лишены β-ОН-группы.

Группа С содержит соединения, более активные по тесту повышения кровяного давления, чем по спазмогенному действию на отрезок аорты. Гидроксил в *м*-положении отсутствует, может присутствовать α-метильная группа.

К группе D отнесены вещества, понижающие кровяное давление и не сокращающие отрезка аорты. Фенольное кольцо лишено заместителей или содержит хлор; N-заместитель — метил, этил или другой алкил.

В работе Лэндса [64] была изучена относительная активность арилалкиламинов в опытах на собаках и кроликах. Результаты показывают опять, что *м*-гидроксил является необходимой группой для высокой прессорной активности. Наличие дополнительных групп увеличивает активность в следующем порядке: β-ОН, *п*-ОН, N-CH_3. В случае отсутствия *м*-гидроксила эти заместители уменьшают прессорную активность. При наличии тяжелых заместителей у азота появляются депрессорные свойства. Наличие *п*-гидроксила важно для проявления высокой активности в этом направлении.

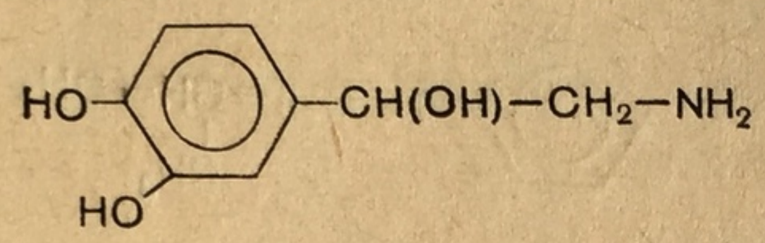
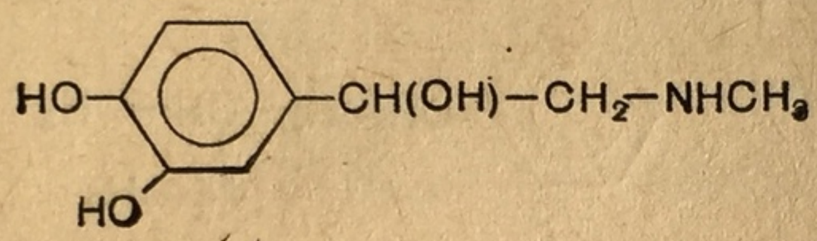
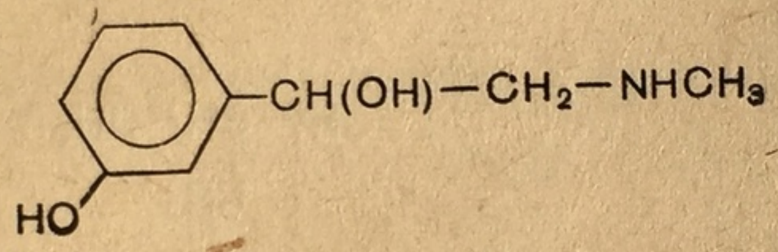
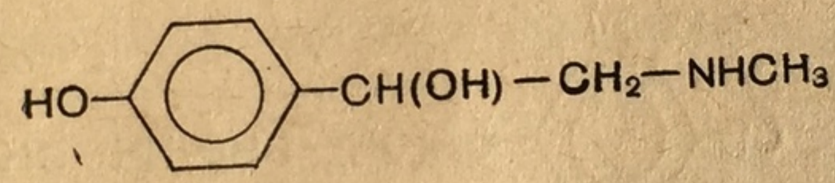
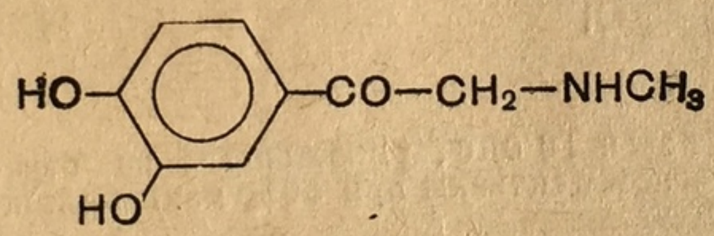
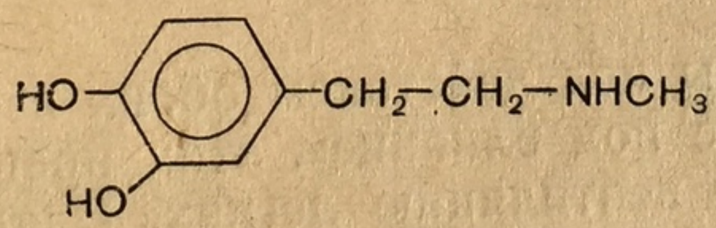
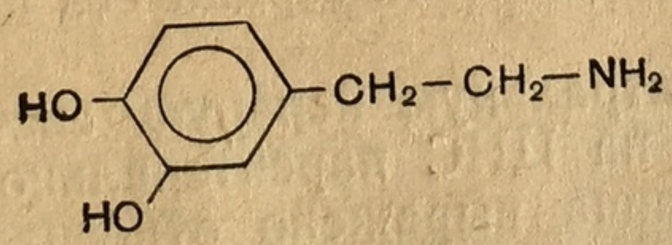
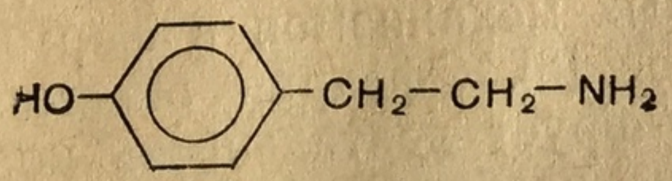
Бронхорасширяющее действие препаратов было изучено на морских свинках (бронхоспазм вызывался гистамином). Наиболее активным веществом оказался изадрин, затем идет адреналин и, наконец, норадреналин. Следует отметить, что по тесту на полоске бронхиального кольца человека адреналин действует в 100 раз сильнее, чем норадреналин [68] (табл. 45).

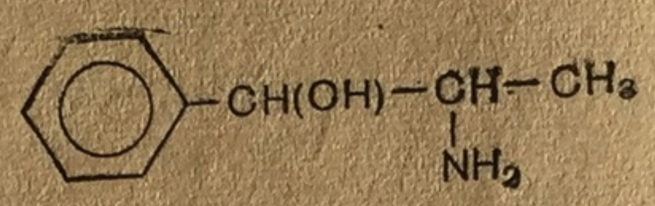
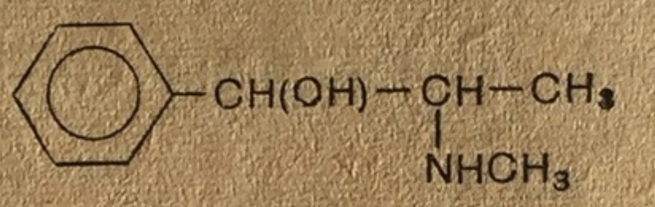
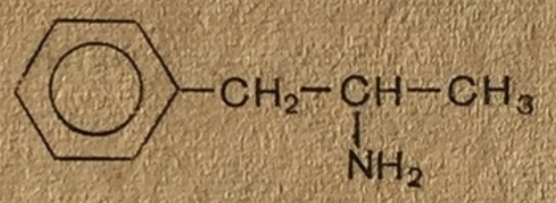
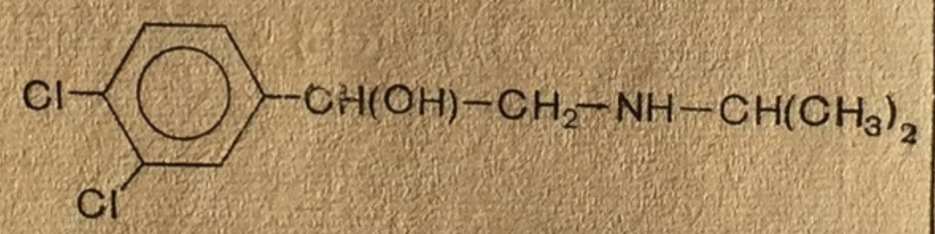
Относительная спазмогенная эффективность норадреналина (НА) и адреналина (А) по ряду тестов приведена ниже [67] (табл. 46).

Действие на сердце и дыхание. Адреналин вызывает усиление и учащение сокращений сердца, что наряду с сужением кровеносных сосудов играет большую роль в повышении кровяного давления при введении этого амина. Действие норадреналина на сердечную мышцу выражено слабее, чем у адреналина, хотя его прессорный эффект сильнее и продолжительнее, чем в случае последнего. Следует указать также, что под действием адреналина рефлекторно может возбуждаться центр блуждающего нерва, что оказывает замедляющее действие на сердечные сокращения, вследствие чего может возникнуть аритмия сердца.

Спазмогенное и прессорное действие арилалкиламинов

Таблица 44

Название	Структурная формула	Отрезок аорты (индекс активности*)	Кровяное давление (индекс активности*)
Группа А			
L-Норадреналин		10 000	10 000
L-Адреналин		7 900	10 900
L-Фенилэфрин (мезатон)		2 500	3 000
D,L-Симпатол		38	38
Адренолон		38	30
Группа В				
Эпинин		700	190
Дофамин		56	17
Группа С			
Тирамин		0,6	4,9

Название	Структурная формула	Отрезок аорты (индекс активности*)	Кровяное давление (индекс активности*)
D,L-пропадрин (норэфедрин)		0,5	6,5
L-эфедрин		0,3	2,8
Группа D			
D,L-фенамин		0	Депрессор
D,L-дихлоризопренетол		0	»

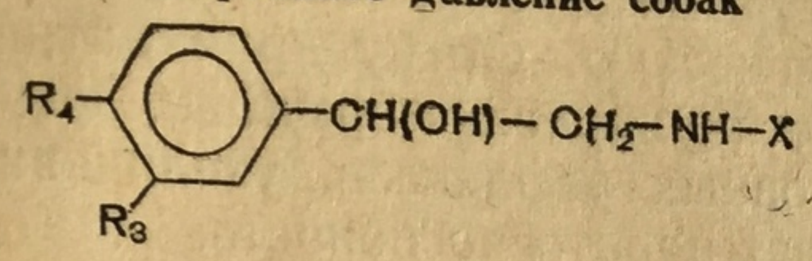
* Индекс активности равен 10 000, умноженным на отношение доза норадреналина/доза арилалкиламина. Дозы равноэффективны при 60% максимальной реакции.

Коронарные сосуды под действием обоих веществ расширяются [47]. Происходящее под влиянием этих препаратов расширение бронхов облегчает вентиляцию легких. Изадрин вызывает учащение и усиление сокращений сердца без повышения кровяного давления.

Действие на центральную нервную систему. Принято считать, что действие на ЦНС парентерально введенных адреналина и норадреналина выражено относительно слабо, хотя электрофизиологическими методами удается четко показать значение центральных механизмов в формировании сосудодвигательных рефлексов [3]. Эфедрин оказывает возбуждающее действие. Он стимулирует деятельность коры головного мозга, вызывает повышение возбудимости спинного мозга, повышает

Таблица 45

Влияние арилалкиламинов на кровяное давление собак



R_4	R_3	X	Влияние на кровяное давление	
			Эффект	Активность
H	H	H	Прессорный	125
H	H	CH_3	»	270
H	H	$CH(CH_3)_2$	Депрессорный	500
HO	H	CH_3	Прессорный	400
HO	H	$CH(CH_3)_2$	Депрессорный	200
HO	HO	H	Прессорный	0,6
HO	HO	CH_3	»	1,0
HO	HO	$CH(CH_3)_2$	Депрессорный	1,0

*Прессорный эффект выражен как доза, эквивалентная дозе адреналина, принятой за единицу; депрессорный — аналогично по отношению к изадрину.

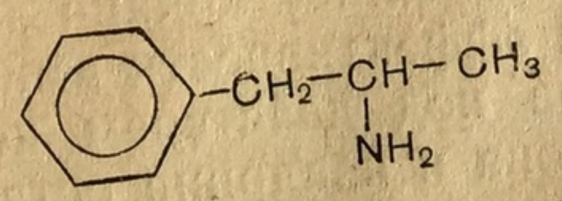
Таблица 46

Спазмогенная эффективность адреналина и норадреналина

Тест-объект	Отношение между равноэффективными дозами L-НА/L-А	Эффект
Кровяное давление собаки	0,6	Прессорный
Сердце собаки (in situ)	0,6	Стимуляция
Ухо кролика	1,5—2,3	»
Кишка кролика	1	Расслабление
Матка крысы (не беременной)	30	»
Легкие морской свинки (перфузия)	17	»
Легкие морской свинки (гистаминовый бронхоспазм)	3	»

двигательную активность, обладает анорексигенными свойствами, вызывает гипертермию.

Особенно сильным стимулятором ЦНС является фенамин



13 Зак. 477

Он усиливает процесс возбуждения в ЦНС, укорачивает сон, вызванный барбитуратами, обладает небольшой антимоноаминооксидазной активностью. Стимулируя активирующую восходящую систему ретикулярной формации, фенамин облегчает возникновение условных рефлексов, увеличивает двигательную активность, улучшает работоспособность.

Действие на обмен веществ. Как гормон мозгового слоя надпочечников адреналин оказывает сильное влияние на углеводный обмен (см. выше). Одновременно он стимулирует газообмен, увеличивает теплообразование, обладает гипертермическим действием. Под его влиянием усиливаются окислительные процессы в организме, происходит стимуляция белкового обмена. Все это приводит к тому, что адреналин способен снимать явления утомления скелетной мускулатуры. Норадреналин оказывает лишь незначительный гипергликемический эффект.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

До последнего времени общепринятым был взгляд, что механизм РЗА пирокатехинаминов связан с их сосудосуживающим действием, реализующимся через влияние на α-адренореактивные структуры [1]. Основаниями для такой точки зрения послужили, как и в случае индолилалкиламинов, три обстоятельства:

1. Понижение напряжения кислорода в ряде органов с гладкой мускулатурой (в том числе и кроветворном — селезенке) под влиянием пирокатехинаминов.

2. Утрата этими веществами РЗА при повышении давления кислорода приблизительно до 2 *атм*.

3. Отсутствие защиты на клеточном уровне.

Несомненно, что все те критические замечания, которые сделаны нами по этому поводу в главе об индолилалкиламинах, остаются справедливыми и в случае пирокатехинаминов. Более того, указанный механизм недавно был подвергнут обстоятельной критике В. И. Кулинским [16], обоснованной собственными экспериментальными данными.

Изучая характер дозных кривых защитного эффекта адреналина, норадреналина и изадрина, В. И. Кулинский предположил, во-первых, что «потенциально более высокая профилактическая активность НА не проявляется полностью при средних дозах из-за инактивирования части молекул путем депонирования в симпатических нервных окончаниях». Для проверки этой гипотезы эксперименты были повторены на фоне кокаина. Действительно, оказалось, что в области средних доз НА (например, 0,92 *мг/кг*, мыши, подкожно) кокаин значительно потенцировал РЗА, но не менял эффективности амина в условиях насыщения. РЗА адреналина под действием кокаина изменилась слабо, а в случае мезатона и изадрина осталась без изменения.

Во-вторых, анализ дозных кривых был проведен на фоне α-адреноблокатора — дибенамина. Последний снижал РЗА норадреналина и адреналина только в узком диапазоне средних доз; на РЗА мезатона он не оказал влияния.

Все это позволило В. И. Кулинскому высказать мысль, что противолучевое действие этих трех аминов реализуется не через α-адренорецепторы, а адренорецепторы особого типа — Х-рецепторы [15]. РЗА изадрина осуществляется через β-адренорецепторы [20]. В дальнейшем радиометрическим методом с $Rb^{86}Cl$ было изучено влияние норадреналина, адреналина, изадрина, мезатона и серотонина (вещество сравнения) на кровоток в некоторых органах мышей *, в том числе и радиочувствительных (селезенка, костный мозг, тонкий кишечник).

В отличие от серотонина, радиозащитные дозы указанных арилалкиламинов в период максимальной выраженности РЗА не снижают скорости кровотока в радиочувствительных органах. Не удалось отметить и положительной корреляции между кровотоком и pO_2. На основании этих данных В. И. Кулинским сделан вывод, что они противоречат решающей роли циркуляторной гипоксии в механизме РЗА симпатомиметиков, в отличие от «индолилалкиламинов, для которых роль циркуляторной гипоксии считается доказанной» [18]. Возможной причиной РЗА пирокатехинаминов В. И. Кулинский считает повышение уровня белковых тиолов в селезенке [19].

По этому поводу следует сделать следующие замечания. Исследования В. И. Кулинского показывают всю сложность вопроса о связи РЗА соединения с теми или иными фармакологическими эффектами. В этом отношении пирокатехинамины не отличаются от индолилалкиламинов. Во-первых, едва ли вообще возможна прямая корреляция сосудосуживающего действия амина, являющегося частным проявлением его фармакологических свойств, со всей сложностью биологических процессов, обеспечивающих химическую защиту. Во-вторых, нет необходимости вводить в фармакологию представление об особых «радиозащитных Х-рецепторах», физиологическая роль и биохимическая природа которых неизвестны.

Что же касается значения уровня белковых тиолов в химической защите, то этот вопрос был рассмотрен ранее. Видимо, потребуются еще большие экспериментальные исследования, прежде чем можно будет подтвердить или отвергнуть роль гипоксического фактора в механизме РЗА арилалкиламинов.

Итак, дать общую оценку значения арилалкиламинов как радиопротекторов в настоящее время затруднительно из-за противоречивых данных по оценке их РЗА. Однако, учитывая огромную физиологическую значимость пирокатехинаминов, в не-

---

* Исследования местного кровотока под влиянием арилалкиламинов на обезьянах см. в работе [57].

которых случаях низкую токсичность и большую широту терапевтического действия ряда арилалкиламинов, способность к быстрому метаболизму в организме, а также синтетическую доступность, расширение фронта исследований по синтезу и изучению РЗА арилалкиламинов надо всячески приветствовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Бак З.** Химическая защита от ионизирующей радиации. Пер. с англ. Под ред. А. М. Кузина. М., Атомиздат, 1968, с. 158.
2. **Барлоу Р.** Введение в химическую фармакологию. Пер. с англ. Под ред. М. Л. Беленького М., Изд-во иностр. лит., 1959, с. 345.
3. **Бедников Э. А., Бутизов В. Г.** В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. Под ред. В. В. Закусова и Н. В. Кавериной. М., «Медицина», 1971, с. 24.
4. **Бузников Г. А.** Низкомолекулярные механизмы зародышевого развития. М., «Наука», 1967, с. 29.
5. **Васин М. В., Антипов В. В., Суворов Н. Н. и др.** «Радиобиология», 1974, т. 14, с. 610.
6. **Горкин В. З.** В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. М., «Медицина», 1969, с. 169.
7. **Граевский Э. Я., Константинова М. М.** «Докл. АН СССР», 1962, т. 145, с. 195.
8. **Дайсон Г., Мей П.** Химия синтетических лекарственных веществ. Пер. с англ. Под ред. М. Л. Беленького. М., «Мир», 1964, с. 187.
9. **Зейкель М.** К кн.: Биохимия фенольных соединений. Пер. с англ. Под ред. Н. М. Эмануэля. М., «Мир», 1968, с. 61.
10. **Ильюченок Р. Ю.** Нейрогуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М., «Наука», 1968, с. 30.
11. **Ильюченок Т. Ю., Яшунский В. Г., Шадурский К. С. и др.** В кн.: Тезисы докладов на 2-й Всесоюзной конференции по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 73 (Ин-т биофизики МЗ СССР).
12. **Каверина Н. В.** В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. Под ред. В. В. Закусова и Н. В. Кавериной М., «Медицина», 1971, с. 9.
13. **Комиссаров И. В.** Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии. М., «Медицина», 1969, с. 117.
14. **Кривченкова Р. С., Горкин В. З.** В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., «Наука», 1969, с. 264.
15. **Кулинский В. И.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 887.
16. **Кулинский В. И.** Обмен биогенных моноаминов у облученных животных и механизмы радиозащитного эффекта. Дис. М., 1970 (АМН СССР).
17. **Кулинский В. И.** В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., «Наука», 1969, с. 271.
18. **Кулинский В. И., Золочевская Л. И.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 373.
19. **Кулинский В. И., Золочевская Л. И.** «Радиобиология», 1973, т. 13, с. 46.
20. **Кулинский В. И., Симон И. Б.** «Бюл. эксперим. биол. и мед.», 1969, т. 67, № 4, с. 63.
21. **Маркова Ю. В., Зенкова Л. Н., Щукина М. Н.** «Химия и медицина». Вып. XI, М., Медгиз, 1959, с. 83.
22. **Маслин Д. Н., Киселева И. Д., Яшунский В. Г.** «Журн. орган. химии», 1972, т. 8, с. 1499.
23. **Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В.** Клиническая биохимия катехоламинов. М., «Медицина», 1967, с. 109.
24. **Овакимов В. Г., Айрапетян Г. М., Иванов В. Н. и др.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 561.
25. **Семенов Л. Ф.** Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. М.—Л., «Медицина», 1967.

26. **Рогозкин В. Д.** В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., Медгиз, 1960, с. 360.
27. **Рубцов М. В., Байчиков А. Г.** Синтетические химико-фармацевтические препараты. М., «Медицина», 1971, с. 39.
28. **Томсон Дж.** Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Пер. с англ. Под ред. Е. Ф. Романцева. М., Атомиздат, 1964, с. 103.
29. **Трубицына Т. К.** Фармакологические свойства индопана и некоторых его аналогов. Дис. М., 1971, с. 45. (Всесоюз. химико-фармацевт. ин-т им. С. Орджоникидзе).
30. **Шадурский К. С., Ильюченок Т. Ю.** Цит. по Тиунову Л. А. и др. Противолучевые средства. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1961, с. 115.
31. **Юдеифренд С. Ю.** Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. Пер. с англ. Под ред. М. Н. Мейселя и Я. С. Варшавского. М., «Мир», 1965, с. 131.
32. **Ahlquist R.** Amer. J. Physiol., 1948, v. 153, p. 586.
33. **Ahlquist R.** Pharmacol. Rev., 1959, v. 11, p. 441.
34. **Ahlquist R.** Arch. Internat. pharmacodyn., 1962. v. 139, p. 38.
35. **Armstrong M., Shaw K., Wall P.** J. Biol. Chem., 1956, v. 218, p. 293.
36. **Axerod J., Tomchik R.** J. Biol. Chem., 1958. v. 233, p. 702.
37. **Bacq Z., Herve A.** Shweiz. med. Wschr., 1952, Bd. 82. S. 1018.
38. **Baldessarini R., Greiner E.** Biochem. Pharmacol., 1973, v. 22, я. 247.
39. **Barber G.** Biochemistry, 1962, v. 1, p. 463.
40. **Baumgarten H., Groth H., Göthert M. e. a.** Naunin-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1974, v. 282, p. 245.
41. **Benington F., Morin R.** J. Amer. Chem. Soc., 1951, v. 73, p. 1353.
42. **Blaschko H.** J. Physiol., 1939, v. 96, p. 50P; См. также: Catecholamines Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 105.
43. **Boit H.** Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Berlin. Akad. Verl., 1961, S. 13.
44. **Craine J., Daniels G., Kaufman S.** J. Biol. Chem., 1973, v. 248, p. 7838.
45. **Daly J., Witkop B.** Angew. Chem., 1963, Bd 75, S. 552.
46. **Doull J,. Du Bois K.** Federat. Proc., 1953, v. 12, p. 316.
47. **Dörner J.** Arch exper. Pathol. und Pharmacol., 1954. Bd 222, S 197.
48. **Fuller R., Roush B., Snoddy H., Molly B.** J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 106.
49. **Furchgott R.** Pharmacol. Rev., 1959, v. 11, part II, p. 429.
50. **Gabler E.** Experientia, 1966, v. 22, p. 542.
51. **Gillespie M.** In: Catecholamines. Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 136.
52. **Goldstein M., Friedhoff M., Simons C.** Biochim. Biophys. Acta, 1959, v. 33, p. 572.
53. **Gray J., Moulden E., Tew J., Jensen H.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1952, v. 79, p. 384.
54. **Hagen P.** Pharmacol. Rev., 1959, v. 11, part II, p. 361.
55. **Hall D., Logan B.** Biochem. Pharmacol., 1969, v. 18, p. 1955.
56. **Hefter-Heubner's** Handb. exptl Pharmacol., New Ser., Bd. 33, Catecholamines. H. Blaschko Ed., Springer Verlag. N. Y., 1972.
57. **Hoffbrand B., Forsyth R.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1973, v. 184, p. 656.
57a. **Horton E.** In: Catecholamines. Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 148.
58. **Iversen L.** Ibid., p. 130.
59. **Iversen L., Callingnam L.** Adrenergic transmission. In: Bacq's «Fundamentals of Biochemical Pharmacology», Pergamon Press, N. Y., 1971.
60. **Kiefer E.** Med. Chem., 1972, v. 15, p. 214.
61. **Kirshner N.** Pharmacol. Rev., 1959, v. 11, part II. p. 350.
62. **Korduba C., Veals J., Wohl A. e. a.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1973, v. 184, p. 671.
62a. **Laduron P., Gommeren W., Leysen J.** Biochem. Pharmacol., 1974, v. 23, p. 1599.
63. **Lands A.** Pharmacol. Rev., 1949, v. I, p. 279.

64. **Lands A.** Amer. J. Physiol., 1952, v. 169, p. 11.
65. **Langendorff H., Koch R.** Strahlentherapie, 1957. Bd 102, S. 58.
66. **Levin E., Levenberg E., Kaufman S.** J. Biol. Chem., 1960, v. 235, p. 2080; Cp. Kaufman S. Pharmacol. Rev., 1966, v. 18, part I, p. 61.
67. **Luduena F., Ananenko E., Seigmund O., Miller L.** J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1949, v. 95, p. 155.
68. **McDougal M., West G.** Brit. J. Pharmacol., 1953, v. 8, p. 26.
69. **Melching H., Streffer C.** In: Jucker's Fortschr. Artzneimittelforsch., 1965, Bd 9, S. 11.
70. **Pisano J., Creveling C., Udenfriend S.** Biochim. et Biophys. Acta, 1960, v. 43, p. 566.
71. **Prasad K., van Woert M.** Science, 1967, v. 155. p. 470.
72. **Praslica M.** Цит. по Тиунову Л. А. и др. (см. [30]), с. 112.
73. **Pruss T., Maengwyn-Davis C., Wurzel M.** J. Pharmacol. and Exptl Therap. 1965, v. 147, p. 76.
74. **Saavedra e. a.** Nature (Lond.), 1974, v. 248, p. 695.
75. **Scharman D.** In: Catecholamines. Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 110.
76. **Shepherd D., West C.** Brit. J. Pharmacol., 1951, v. 6, p. 665.
77. **Smith A.** In: Catecholamines. Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 123.
78. **Smith A., Ashwood-Smith M., Lowman D.** Nature, 1959, v. 184, p. 1729.
79. **Tainter M. J.** Pharmacol. and Exptl Therap., 1929, v. 36, p. 29.
80. **Udenfriend S.** Pharmacol. Rev., 1966, v. 18, part. I, p. 43.
81. **Variana D., Turner P.** J. Pharmacy and Pharmacol., 1973, v. 25, p. 629.
82. **Youidim M.** In: Catecholamines. Brit. Med. Bull., 1973, v. 29, p. 120.

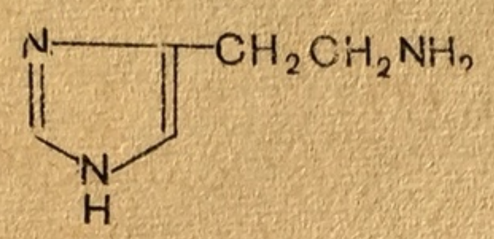
ГЛАВА IV

ГИСТАМИН И АЦЕТИЛХОЛИН

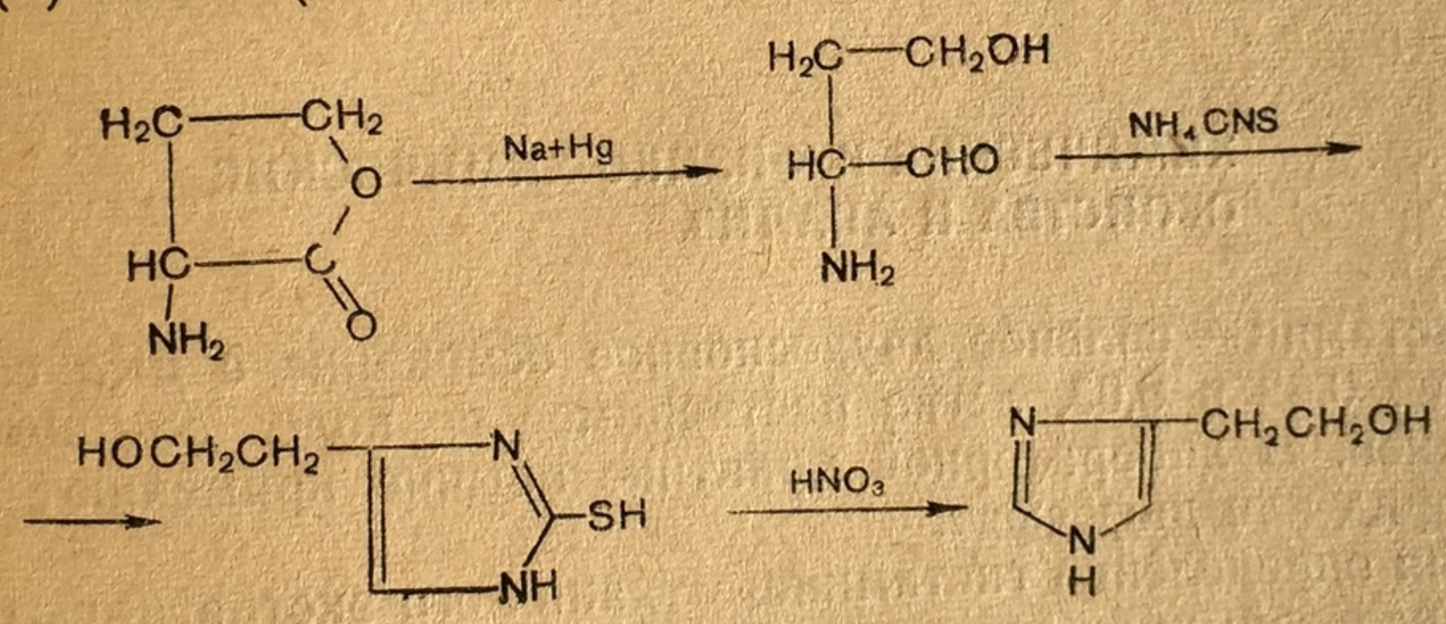
ГИСТАМИН

Основные синтетические методы

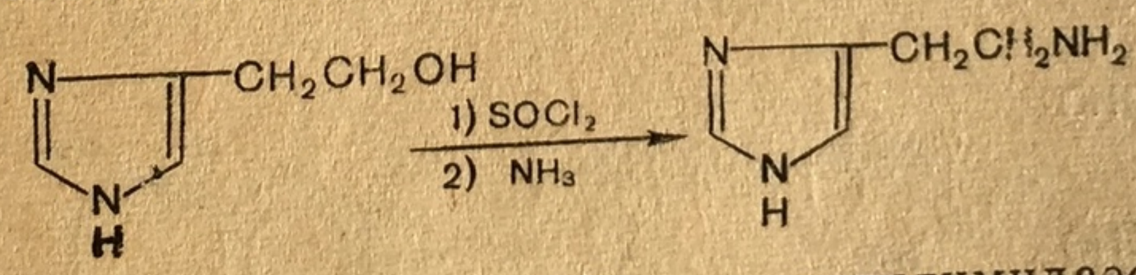
Гистамин представляет собой β-имидазолил-4(5)-этиламин:



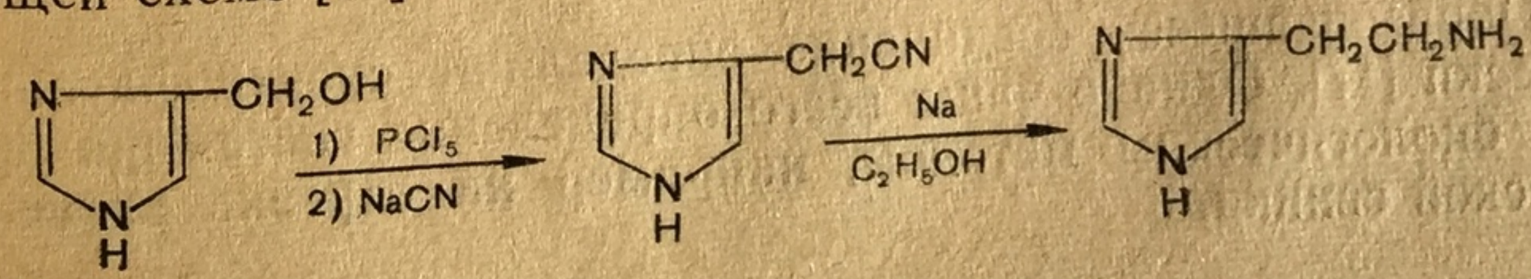
Он может быть получен несколькими синтетическими методами. По одному из них α-аминобутиролактон восстанавливают в соответствующий аминоальдегид, на который действуют роданидом аммония; окисление меркаптопродукта дает β-имидазолил-4(5)-этанол (гистидол) [26]:



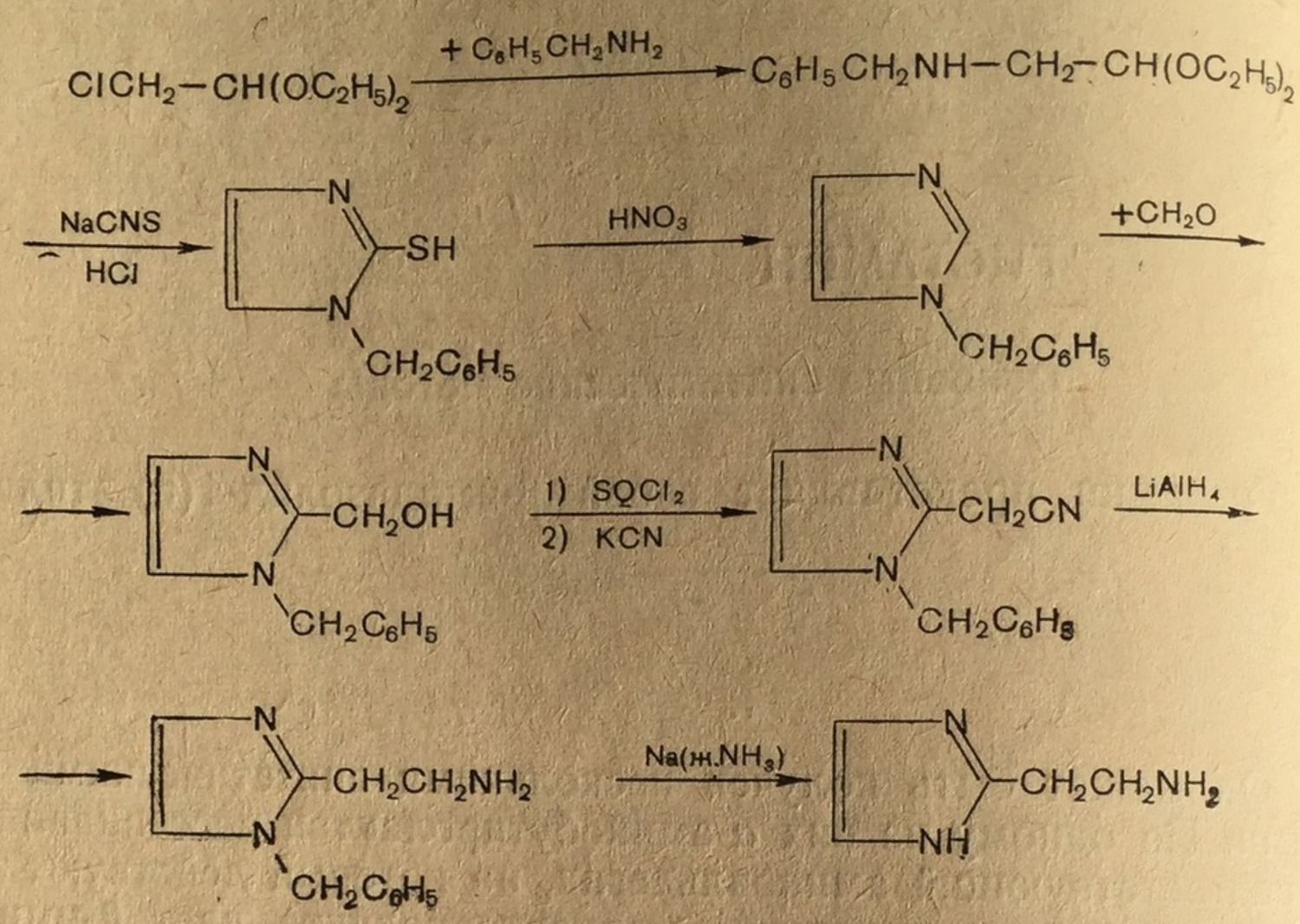
Последний обычными методами превращают в гистамин:



Гистамин получали также из 4(5)-оксиметилимидазола по следующей схеме [37]:



Третий способ — наиболее общий, так как он дает возможность легко получать замещенные гистамины и его аналоги; он основан на применении метода Марквальда [35]:

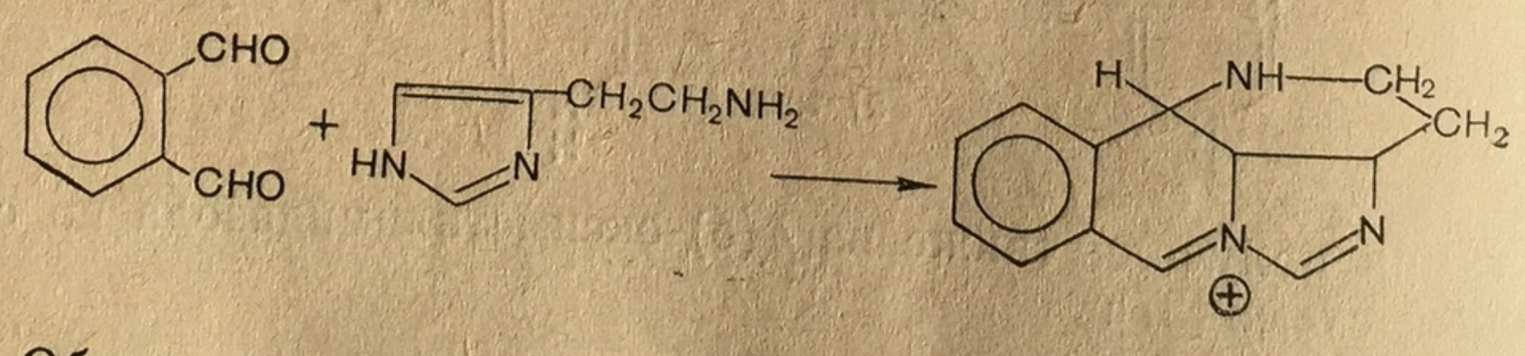


О синтезе C^{14} — гистидинов см. методики [9а].

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНАЛИЗ

Гистамин — сильное двухосновное основание с *pKa* соответственно 9,82 и 6,03, легко растворимое в воде со щелочной реакцией. В лабораторной практике обычно применяют дигидрохлорид или дифосфат.

Для определения гистамина в тканях его экстрагируют хлорной кислотой, подщелачивают экстракт, извлекают *н*-бутанолом амин и проводят конденсацию последнего с фталевым альдегидом:



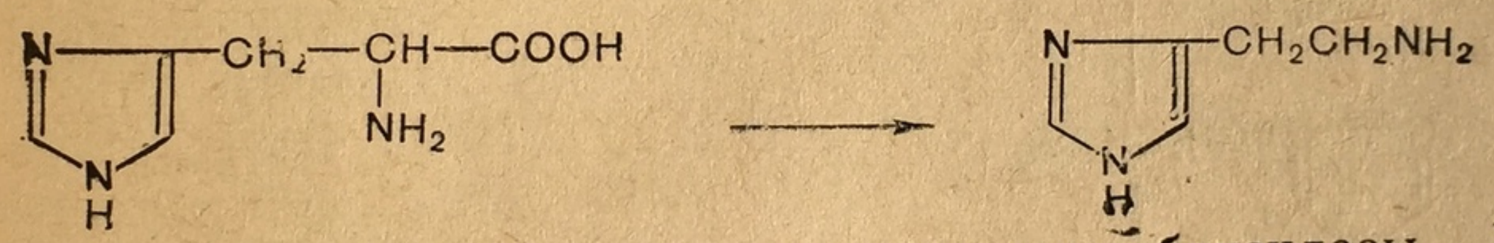
Образовавшееся соединение определяют спектрофлуориметрически [17]. Однако чаще всего определение гистамина проводят биологическим методом, например на отрезке кишечника морской свинки.

НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ, БИОСИНТЕЗ И ОБМЕН

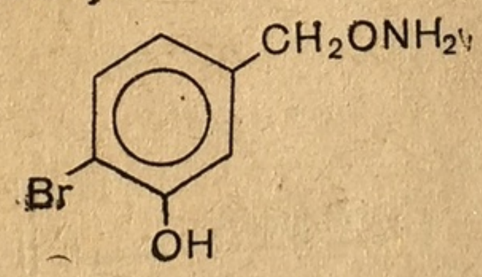
Гистамин широко распространен в природе и вырабатывается многими бактериями и грибами, например спорыньей. Почти все органы и ткани человека и животных содержат гистамин. У человека наиболее высокое содержание этого амина отмечено в легких (70 *мкг/г* ткани), коже (28 *мкг/г*), крови (0,04—0,5 *мкг/г*). Основная масса гистамина находится в лабильносвязанной форме с белками и гепарином в тучных клетках тканей и базофильных лейкоцитах крови.

Источник гистамина — незаменимая кислота *L*-гистидин (β-имидазолил-(4,5)-α-аминопропионовая кислота). Гистидин-декарбоксилаза животных была открыта в 1936 г. Верле [53] и затем получена в очищенном состоянии [54]. Она близка по свойствам к ДОФА-декарбоксилазе, и, возможно, последний фермент является единой декарбоксилазой *L*-ароматических аминокислот (см. с. 117). Бактериальная гистидин-декарбоксилаза отличается от последней тем, что оптимум ее активности лежит при более низких значениях pH (4,0—5,5), и тем, что она может декарбоксилировать не только *L*-, но и *D*-гистидин. Она находится у бактерий группы кишечной палочки, тифозных и паратифозных бацилл.

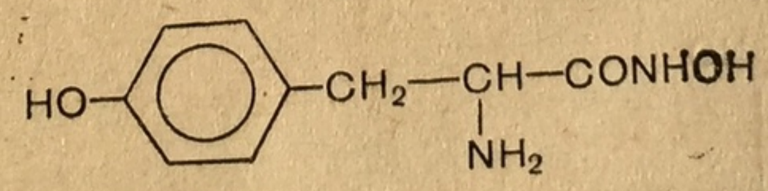
Образующийся в кишечнике гистамин всасывается в кровь.



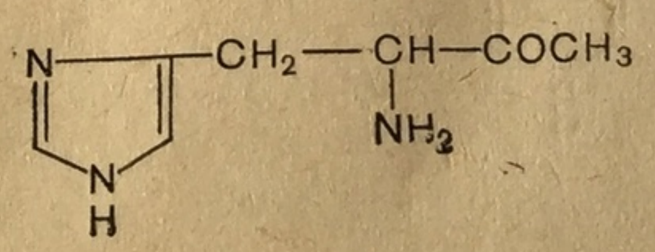
Известен ряд ингибиторов гистидин-декарбоксилазы. Брокрезин



сильно ингибирует гистидин-декарбоксилазу и декарбоксилазу ароматических кислот [30]. *L*-Тирозингидроксамовая кислота

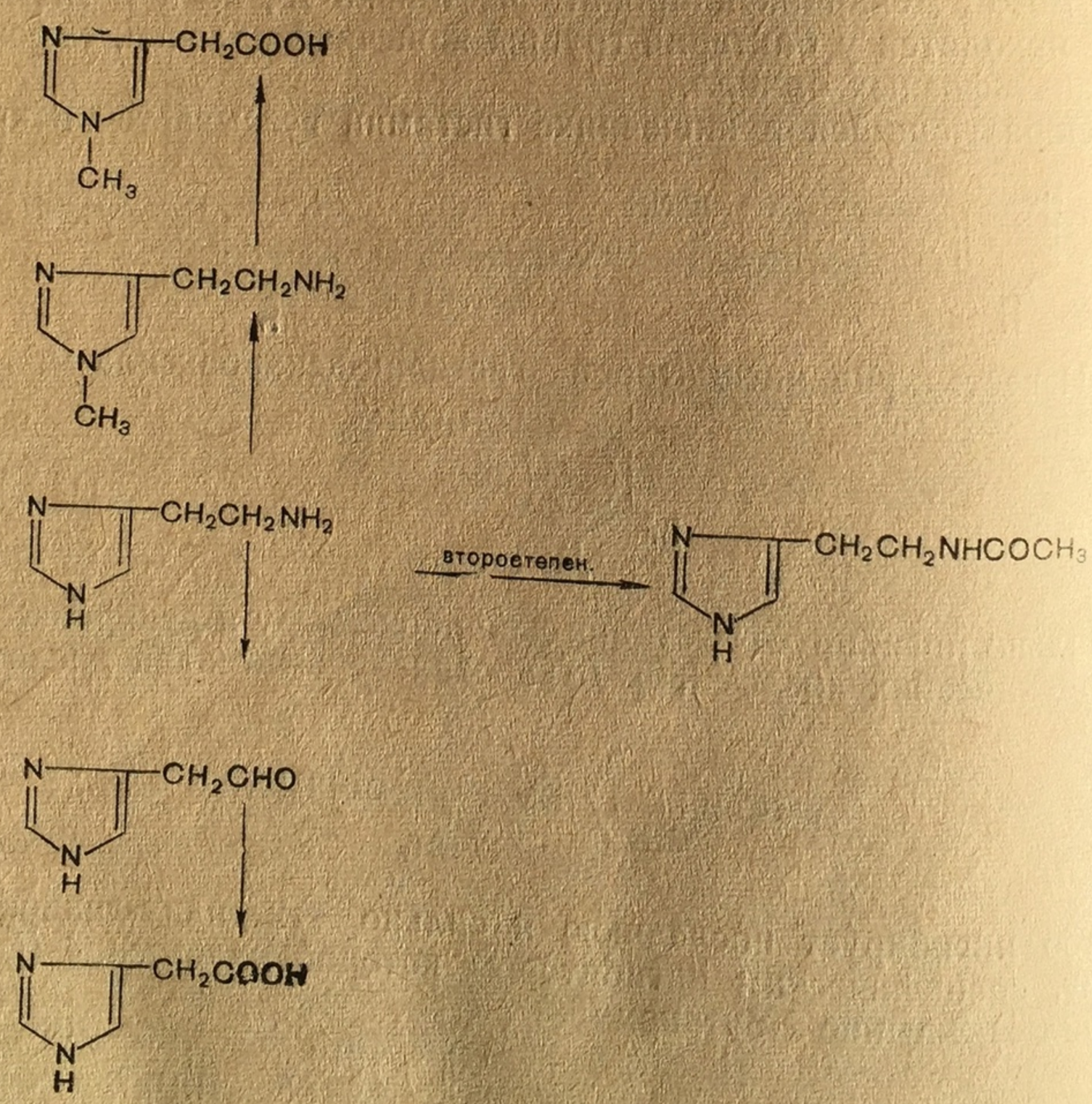


слабо ингибирует последнюю и сильно — гистидин-декарбоксилазу, специфическим ингибитором которой является 4-(имидазолил-4)-3-амино-2-бутанон [50].



Обмен гистамина может идти несколькими путями. Основное направление его метаболизма — окислительное дезаминирование до имидазолил-4(5)-уксусной кислоты под действием фермента гистаминазы (Бест, 1929 г.). Позднее было установлено, что этот фермент может дезаминировать и другие диамины (агмантин, спермин, спермидин, кадаверин, путресцин, этилендиамин и т. д.), почему он получил название диаминооксидазы. Диаминооксидаза была выделена из почки свиньи; она принадлежит к группе флавиновых ферментов [24, 49, 50а]. Продуктом реакции является имидазолил-4(5)-ацетальдегид, далее превращаемый в кислоту, которая выводится с мочой как таковая или в форме рибозида. Имидазолилуксусная кислота — фармакологически активное соединение (о ее биохимии и фармакологии см. в работе [27]).

Диаминооксидаза широко распространена в организме животных, особенно в печени и почках, а также в центральной и периферической нервной системе.



Совсем недавно было найдено, что плазма человека и обезьяны содержит белок, который при физиологических pH дезаминирует гистамин, но не путресцин. По своим свойствам он напоминает церулоплазмин, который также обладает гистаминазной активностью. Остается, однако, нерешенным вопрос, вся ли гистаминазная активность плазмы обусловлена церулоплазмином или в инактивации гистамина принимает участие и классическая диаминооксидаза [32].

Вторая возможность инактивации гистамина состоит в N-метилировании при помощи специфической гистамин-N-метилтрансферазы [23] с последующим дезаминированием в 1-метилимидазолил-4-уксусную кислоту [48].

Подробнее о биосинтезе и обмене гистамина см. в обзорной статье [49].

Физиологическая роль гистамина остается невыясненной до сих пор (см. по этому вопросу работы [16, 29]).

РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА

Данные о РЗА гистамина противоречивы: с одной стороны, Александер и сотр. [18] в опытах на мышах установили, что гистамин является радиопротектором в диапазоне доз 220—350 *мг/кг* (эффект не постоянен). Лангендорф и Кох [39] не нашли радиозащитного действия в дозе 500 *мг/кг*. Л. Ф. Семенов [13], применяя дозы гистамина 1,0—2,0 *мг* на мышь при рентгеновском (700 *р*) и γ-облучении (1050 *р*), нашел, что к 30-му дню выживает около 11% животных при абсолютной гибели в контроле.

С другой стороны, дигидрохлорид гистамина в дозе 30 *мг* на крысу дает удовлетворительную защиту [38]. Мельхинг и сотр. [41] получили при дозе гистамина 5,7 *мг* на мышь за 15 *мин* до облучения ФУД, равный 1,81—1,83 при $ЛД_{50/30}$. Это хороший защитный эффект. С. Я. Рапопорт, Е. И. Кричевская и С. Н. Зубкова установили, что гистамин в дозах 30—35 *мг* на крысу за 5 *мин* до облучения (600 *р*) защищал 35% животных при абсолютной гибели в контроле [11]. Имеется также указание, что гистамин обеспечивает хорошую защиту мышей-самцов в большом интервале доз (0,5—20 *мг* на животное) [36]. Ф. Ю. Рачинский и сотр. [12] установили степень защиты мышей 30% (доза гистамина 100 *мг/кг*).

Ван дер Мир и сотрудники и ван Беккум показали, что противоречивые результаты могут быть объяснены, хотя бы отчасти, различием в применяемых линиях мышей [15].

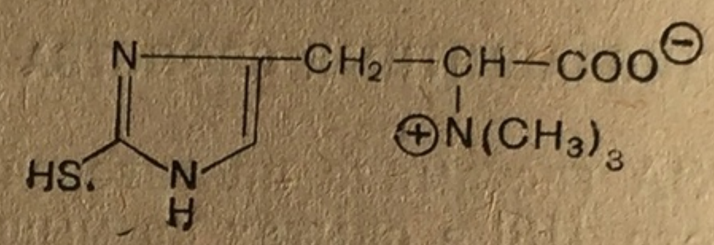
Мельхинг и Штреффер считают, что различия могут зависеть также от мощности дозы и интервала между введением гистамина и облучением [40]. С этим нельзя не согласиться. Авторы работы [10] показали высокую степень защиты гиста-

мином мышей и крыс (выживаемость 50%) при мощности дозы 710 *р/мин* (суммарная доза для мышей — 1200 *р*, для крыс — 950 *р* за 5 *мин* до облучения).

Вероятно, все же надо прийти к заключению, что гистамин по своей РЗА не может конкурировать ни с наиболее активными аминотиолами, ни с индолилалкиламинами. Кроме того, с практической точки зрения этот биогенный амин едва ли представляет интерес из-за его ярко выраженных фармакологических и токсических эффектов: ориентировочно терапевтический коэффициент составляет около 2 (мыши). (Для расчета взяты: эффективная доза 333 *мг/кг* [51] и токсическая приблизительно 600 *мг/кг* [16]).

Достойно удивления, что, видимо, не было проведено никаких систематических работ по синтезу аналогов и производных гистамина с целью изучить их РЗА.

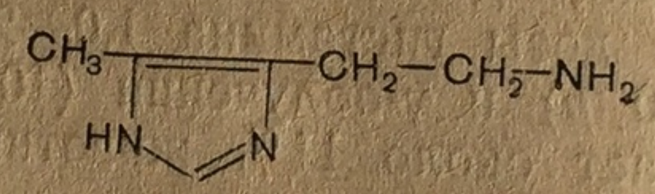
В опытах на мышах оказался неэффективным гистидин [19], хотя он защищал эритроциты от радиационного гемолиза [31].

Его производное — 

эрготионин

в опытах на мышах защитного эффекта не показало [14].

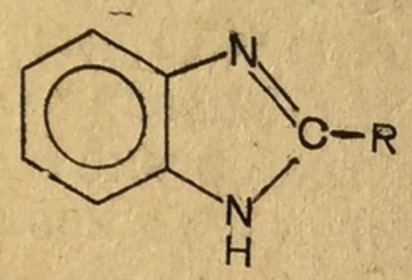
Недавно синтезированный



β-5-метилимидазолил-4-этиламин, обладающий слабым гистаминоподобным действием на сосуды и гладкую мускулатуру и сильно стимулирующий секрецию желудочного сока [20], представляет огромный интерес для изучения его РЗА с точки зрения механизма действия гистамина.

Особо должно быть отмечено то обстоятельство, что сам имидазол, по-видимому, является эффективным радиопротектором: выживаемость свыше 35% мышей при облучении 800 *р* [44]. Позже было показано, что имидазол в дозе 350 *мг/кг* (мыши, внутрибрюшинно за 4,5 *ч* до облучения в дозе 800 *р*) обеспечивает выживаемость около 45%, а за 5 *мин* — 81%; выживаемость в контроле — 14%; он эффективен и при введении через 1 *мин* после облучения [52]. Однако Ф. Ю. Рачинский и сотр. [12] утверждают, что имидазол практически лишен РЗА при летальном рентгеновском облучении мышей. Имидазолуксусная кислота слабо активна (13% выживаемости) [46], а 2-меркапто- и 2-метилимидазолы, а также имидазол-4-карбоновая кислота лишены РЗА. Не активны также пиррол, пиразол, триазол [45].

Высокой РЗА обладает бензимидазол (R=H)



Он в дозе 350 *мг/кг* за 5 *мин* до облучения обеспечивает защиту 90% мышей (доза облучения 700 *р*), за 1 *ч* — 45% [45]. Его 2-метилпроизводное ($R=CH_3$) менее активно (60% защиты), а 2-аминобензимидазол — слабый радиопротектор (20% защиты), [46]. Эти данные подтверждены другими исследователями, отметившими хорошую защиту имидазолом и бензимидазолом системы кроветворения [47].

Приведенный материал свидетельствует о целесообразности проведения в ряду гистамина систематических исследований по изменению его молекулы (по аналогии хотя бы с работами в области индолилалкиламинов), а также более широкого изучения РЗА производных имидазола и бензимидазола.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакология гистамина изучена очень подробно. Существуют специальные монографии и обзорные статьи, посвященные этому вопросу [16, 34, 43]. Поэтому ниже приводятся лишь основные данные, представляющие интерес для трактовки РЗА гистамина.

Токсичность. Гистамин легко разрушается в ЖКТ, поэтому существует очень большое различие в токсичности при введении per os и парентерально. Практически его фармакологические эффекты могут наблюдаться лишь при последнем способе введения (внутривенно или подкожно). Так, летальная доза гистамина для собаки при внутривенном введении составляет около 3 *мг/кг*, а введение 500 *мг/кг* per os переносится легко. Токсичность гистамина сильно варьирует в зависимости от вида животного. Наиболее чувствительны к гистамину морские свинки, летальная доза для которых составляет 0,3 *мг/кг* (внутривенно) и 3,5—10 *мг/кг* (подкожно). Для животных, представляющих радиобиологический интерес, летальная доза (*мг/кг*) следующая (внутривенно) [43]:

Мыши	250—500	Собаки	3
Крысы	70—500	Обезьяны	50

У человека (приблизительно 0,5 *мг* подкожно) наблюдается гиперемия лица, повышение температуры, головная боль. Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащение пульса, понижение кровяного давления. Увеличивается секреция желудочного сока, слюно- и слезотечение.

Действие на органы с гладкой мускулатурой. Гистамин повышает тонус гладкой мускулатуры и оказывает спазмогенное действие на бронхи, органы ЖКТ, матку, мочеточники и мочевой пузырь, селезенку и т. д. Указанное действие можно наблюдать как на изолированных органах (отрезок подвздошной кишки морской свинки или матка кролика, сокращение имеет место в разведениях 10^{-8}—10^{-9}), так и на экспериментальных животных. Заметим, что бронхоспазм является основной причиной гибели морских свинок. Влияние на ЖКТ проявляется в повышении тонуса желудка и усилении перистальтики кишечника.

Действие на сердечно-сосудистую систему. Здесь в первую очередь надо отметить, что гистамин вызывает сильное падение кровяного давления у кошек, собак и человека вплоть до коллапса при введении большой дозы.

Вазомоторное действие гистамина проявляется в расширении капилляров, особенно сильном в гладкомышечных органах и коже. Одновременно отмечается повышение проницаемости их стенок с выходом белков плазмы из сосудистого русла. Наблюдается состояние стаза, связанное также с сосудосуживающим действием гистамина на некоторые структуры. Резкое нарушение гемодинамики в большом и малом кругах кровообращения затрудняет коронарный кровоток.

Повреждающее действие гистамина на сердце проявляется в его расширении, снижении минутного объема, повышении давления в предсердиях. При анализе всех этих данных следует учитывать также, что гистамин вызывает усиленное выделение в кровь адреналина из надпочечников.

Секретогенное действие гистамина. Оно особенно проявляется в усилении секреции желудочного сока и повышении концентрации соляной кислоты в последнем. Любопытно, что таким же действием обладают β-пиразолил-3-этиламин и 5-метилгистамин, практически лишенные спазмогенного действия на гладкую мускулатуру. Поскольку секретогенное действие не снимается антигистаминными препаратами, его иногда связывают со стимуляцией особых H_2-рецепторов.

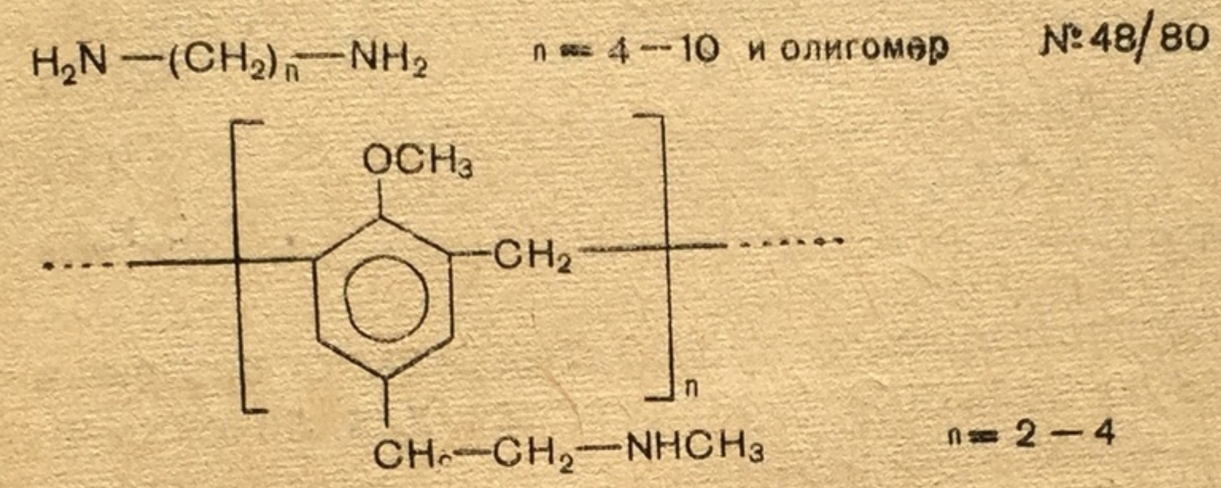
АНАЛОГИ, ГИСТАМИНОСВОБОЖДАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА, АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Синтезирован и изучен фармакологически ряд структурных аналогов гистамина, у которых либо имидазольное кольцо было заменено другим гетероциклом, либо модификации подвергалась боковая цепь [2]. Среди аналогов первой группы более или менее гистаминоактивных соединений не найдено (о пиразолилэтиламине и 5-метилгистамине см. выше). Модификация боковой цепи также уменьшала активность, но менее значительно.

С теоретической точки зрения для радиобиологии представляло бы интерес изучить РЗА ряда аналогов гистамина.

Хорошо известно, что при взаимодействии в тканях антигена с антителом происходит освобождение значительных количеств гистамина. Оказалось, что этот же эффект имеет место при введении ряда веществ, из числа которых должны быть упомянуты алифатические диамины типа кадаверина:

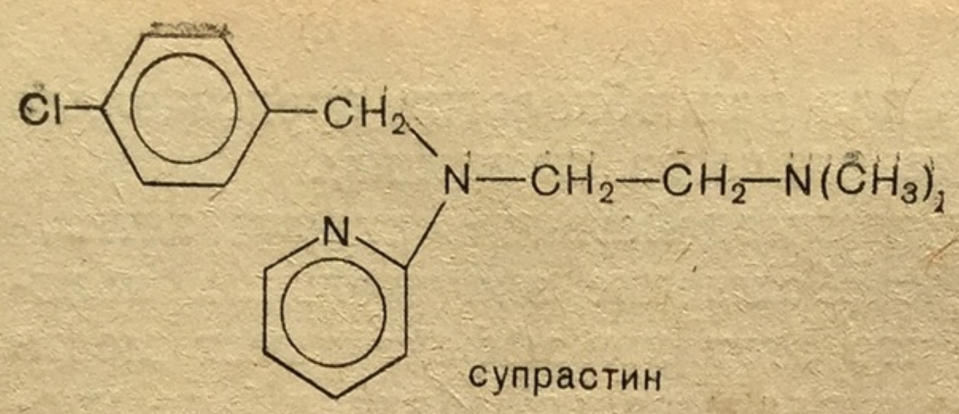
$H_2N-(CH_2)_n-NH_2$ $n=4\div10$ и олигомер № 48/80



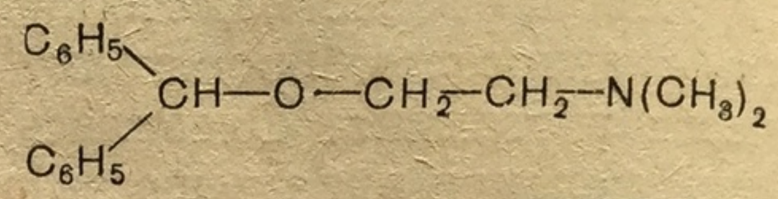
Способность к освобождению гистамина проявляют и некоторые β-арилалкиламины, обладающие РЗА (β-фенилэтиламин, тирамин).

Принципиально важное наблюдение принадлежит Е. Н. Гончаренко и сотр. [5], показавшим, что введение крысам некоторых эффективных радиопротекторов (аминотиолы — цистеамин, цистеин, цистамин, АЭТ; индолилалкиламины — серотонин) увеличивает содержание гистамина в тканях. К сожалению, авторы не приводят данных по другим видам животных, что затрудняет суждение об истинной роли эндогенного гистамина в РЗА указанных веществ.

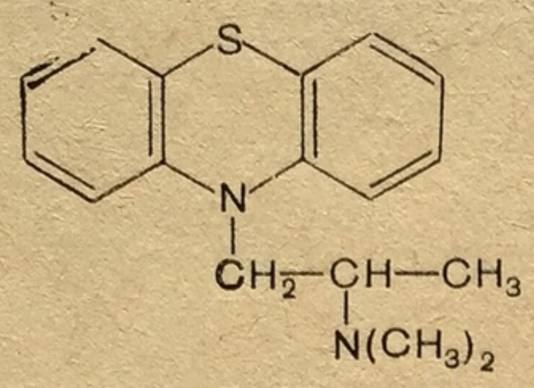
В настоящее время известно, что некоторые препараты из разных классов химических соединений являются фармакологическими антагонистами гистамина. Они защищают экспериментальных животных от летальных доз парентерально введенного гистамина или аэрозоля гистамина, вызывающего у морских свинок бронхоспазм со смертельным исходом; устраняют или уменьшают спазмогенное действие гистамина на гладкую мускулатуру; препятствуют или снижают гистаминовую гипотензию у экспериментальных животных и человека. Острая токсичность гистамина при этом понижается. Такие препараты обладают также антианафилактоидным действием. Они получили название противогистаминных [2, 43]. Важнейшие их представители относятся к диаминам, содержащим ароматические и гетероциклические кольца, аминоэфирам бензгидрола, аминоалкильным производным фенотиазина, производным γ-карболина или пиридиндена:



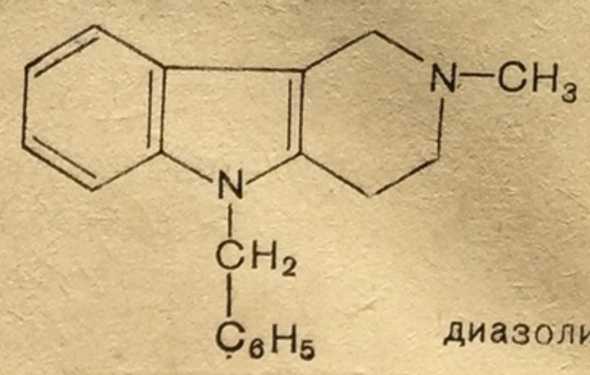
супрастин



димедрол



дипразин



диазолин

Противогистаминные препараты прочно вошли в широкую медицинскую практику (применяются для лечения ряда аллергических заболеваний [8]).

Следует указать, что теоретические объяснения действия противогистаминных препаратов встречают определенные трудности. Эти препараты не инактивируют гистамин путем образования каких-либо соединений, не ингибируют гистидин-декарбоксилазу, не мешают освобождению гистамина из депо. По-видимому, речь должна идти о конкуренции за рецепторы гистамина, которые пока не известны как определенные биохимические структуры.

Л. Ф. Семенов показал, что один из наиболее активных антигистаминов — димедрол — в дозе 0,05 *мг/кг* на мышь не обладает РЗА (1050 *р*, γ-облучение Co^{60}) [13]. О влиянии противогистаминных препаратов на РЗА самого гистамина см. ниже.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Считают, что РЗА гистамина обусловлено его влиянием на сосудистую систему, вследствие чего происходят замедление циркуляции крови, длительная гипотония и, как результат, — гипоксия в радиочувствительных органах (селезенка, костный мозг).

В качестве доказательств приводятся: 1) снижение напряжения кислорода в селезенке после действия гистамина; 2) отсутствие РЗА гистамина на фоне противогистаминного препарата — фенергана (дипразина) *; 3) исчезновение РЗА гистамина при облучении защищенных животных в атмосфере кислорода

* Л. Ф. Семенов наблюдал то же явление в случае димедрола [13].

(давление до 2 *атм*); 4) отсутствие защиты гистамином при облучения тимоцитов крыс in vitro [1].

Эти представления несколько более убедительны, чем в случае индолилалкиламинов. Однако и здесь можно высказать существенные возражения: а) напряжение кислорода измеряют в межклеточной жидкости, что не отражает полностью концентрацию его в клетке; б) фенерган из всех противогистаминных препаратов имеет наиболее широкий фармакологический спектр действия: он, подобно другим фенотиазиновым нейролептикам, обладает сильной седативной и адренолитической активностью, оказывает гипотермическое действие, является умеренным периферическим и центральным холинолитиком [8]. Были бы крайне желательны эксперименты с противогистаминными препаратами, которые практически не действуют на центральную нервную систему (диазолин, перновин) [8]; в) желательна дополнительная проверка положений 3 и 4, тем более что Е. Н. Гончаренко и Ю. Б. Кудряшов убедительно доказали наличие защиты гистамином микроорганизмов от действия ионизирующего излучения.

Следует обратить внимание также на исследование С. Я. Рапопорт и сотр. [11], в котором четко показано, что дигидроэрготамин в дозе 5 *мкг* на крысу за 15 *мин* до введения гистамина устраняет радиозащитное действие последнего, на основании чего авторы пришли к мысли, что РЗА гистамина может быть обусловлена пирокатехинаминами, освобождаемыми в организме под его влиянием.

В работе французских исследователей [42] рассматривается механизм радиозащитного действия имидазола и бензимидазола. Показано, что эти вещества, подобно гистамину, утрачивают РЗА в условиях повышения давления кислорода.

АЦЕТИЛХОЛИН

Ацетилхолин (АХ) $CH_3—CO—O—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3X^{\ominus}$

представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты. Он и его аналоги могут быть легко получены ацилированием холина или же β-диметиламиноэтанола с последующей кватернизацией третичного амина; ацетилхолин выпускают для медицинского применения в виде хлорида (X=Cl). О синтезе C^{14} и N^{15}-ацетилхолинов см. методики [9 а, б, в]. Он легко омыляется в щелочной среде, но устойчив в слабокислой даже при нагревании. Ацетилхолин является важнейшим медиатором в нервной системе. Поэтому его биохимия и фармакология изучены

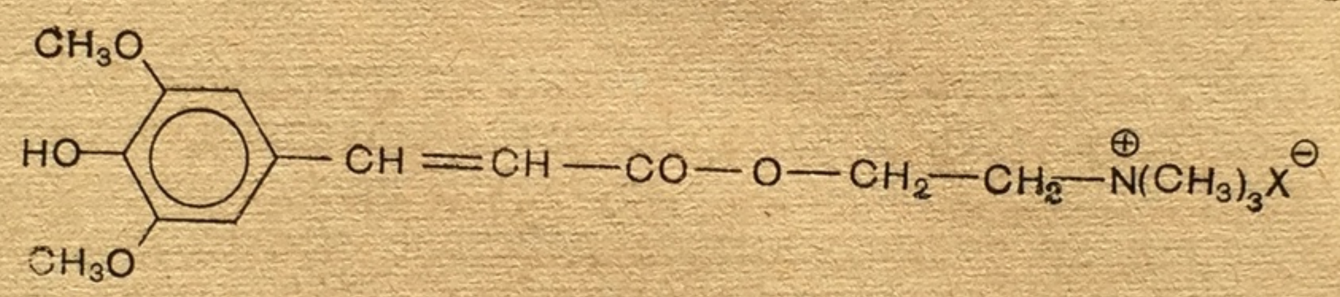
14 Зак. 477

исключительно подробно. Так как существуют специальные прекрасные руководства по этим аспектам ацетилхолина, ниже приводятся сугубо конспективно лишь основные сведения.

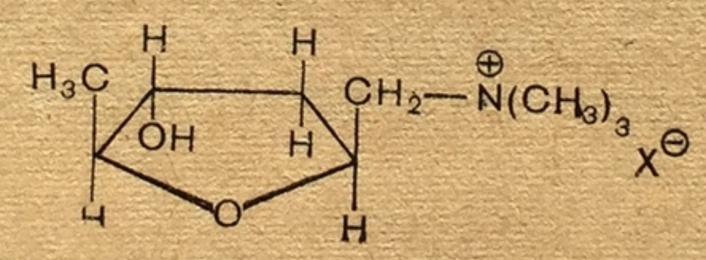
Определение ацетилхолина ведется главным образом биологическим методом (на сердце лягушки или мышце пиявки и т. д.) [2]. Об очень чувствительном методе см. в работе [37а].

НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ, БИОСИНТЕЗ И ОБМЕН

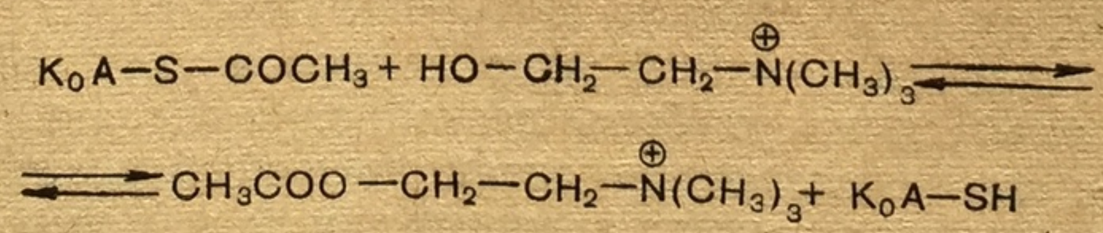
Ацетилхолин обязательно есть у животных, имеющих нервную систему. Однако он распространен в животном мире значительно шире: АХ обнаружен у всех классов позвоночных и беспозвоночных, за исключением губок. Однако обычные концентрации его невелики: 0,1—10 *мкг/г* сырой массы [3]. Эфиры холина обнаружены в растениях, например алкалоид синапин [22]



Из других алкалоидов этой группы в первую очередь должен быть упомянут мускарин (см. ниже) — ядовитое начало мухомора и близкие ему вещества [21, 22].



Биосинтез ацетилхолина в окончаниях нервов осуществляется из холина и ацетилкофермента А (источника ацетильной группы) под действием специфического фермента холинацетилазы (холинацетилтрансферазы):



Холинацетилаза содержит сульфгидрильные группы, и ее действие угнетается при их окислении, образовании меркаптидов, алкилировании. Однако находятся ли они в активном центре фермента или на периферии, пока не выяснено. Известен ряд специфических ингибиторов этого фермента: бромацетил-КоА,

галогенопроизводные ацетилхолина, бромид 3-бромацетонилтриметиламмония, стирилпиридин и др. Сильным ингибитором этого фермента является и акрилолхолин.

$$\left[CH_2{=}CH{-}CO{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\right]J^{\ominus}$$

Это вещество также обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу (см. ниже) [39а].

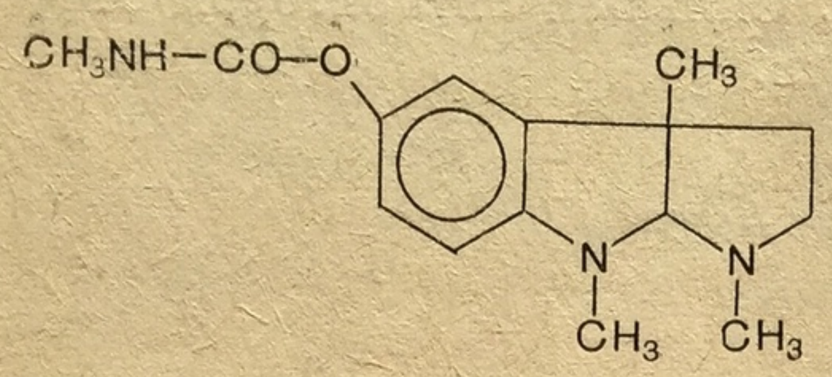
Считают, что холинацетилаза растворима в цитоплазме, а образующийся ацетилхолин концентрируется в синаптических пузырьках. Критический обзор по биосинтезу ацетилхолина в нервной ткани см. в работе [33]. Под влиянием нервного импульса ацетилхолин из пузырьков выливается в синаптическую щель, достигает постсинаптической мембраны и взаимодействует с холинорецептором. О строении последнего и молекулярных механизмах действия АХ см. в монографии [9].

Следует указать, что недавно из экстрактов электрического органа угря выделен никотиновый ацетилхолинорецептор. Выделение было основано на способности рецептора быстро и обратимо связывать дейтерированный нейротоксин кобры. В результате ряда операций была достигнута 8250-кратная очистка с суммарным выходом около 5%. Рецептор является высокомолекулярным белком (минимальная молекулярная масса около 50 000), лишенным ароматических или гетероциклических простетических групп. По своему аминокислотному составу он отличается от ацетилхолинэстеразы (см. ниже) и характеризуется относительно высоким содержанием пролина, ароматических аминокислот и отсутствием триптофана. Были определены также термодинамические и кинетические параметры реакции ацетилхолинорецептора с нейротоксином кобры [35а].

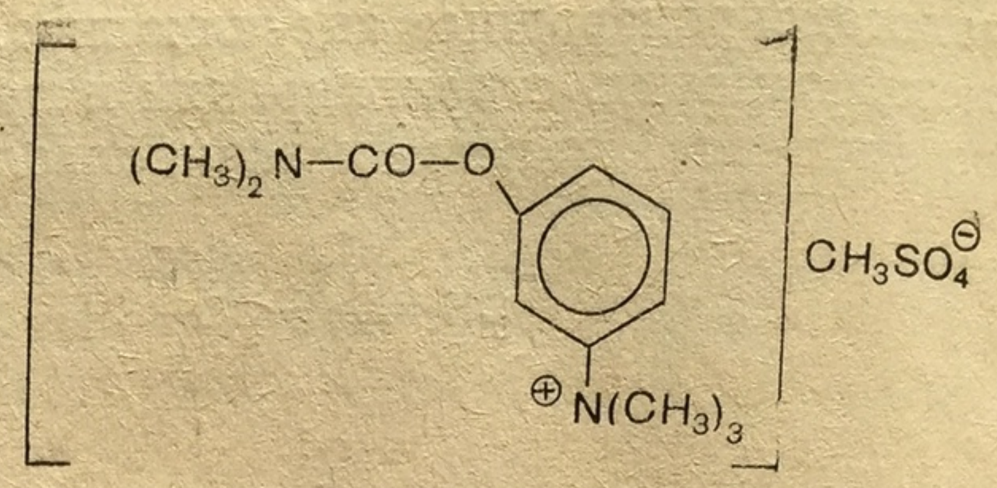
В результате действия ацетилхолина очень быстро возрастает проницаемость мембраны для ионов, происходит возбуждение структуры в синапсе [6]. Далее ацетилхолин опять-таки очень быстро гидролитически разрушается под действием фермента — специфической холинэстеразы (ацетилхолинэстераза АХЭ)

$$CH_3CO{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 + H_2O \xrightarrow{\text{АХЭ}} CH_3COOH + HOCH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$$

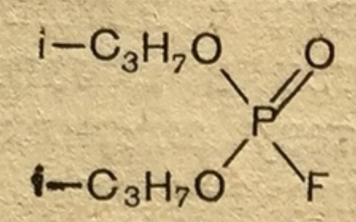
Происходит его инактивирование. Известно много ингибиторов холинэстеразы. Сюда относятся алкалоид физостигмин (эзерин), его синтетический аналог — прозерин и ряд фосфорорганических соединений, например диизопропилфторфосфат (ДФФ):



физостигмин



прозерин

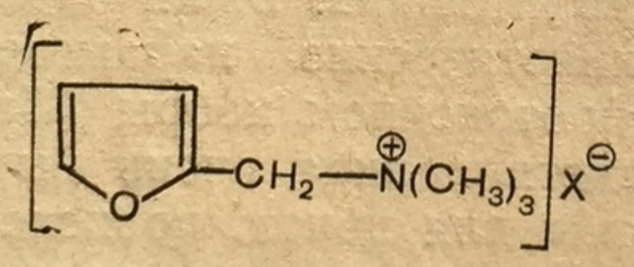


ДФФ

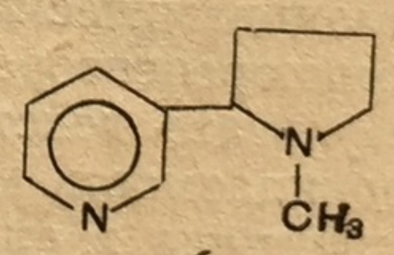
Фармакологическое действие их, в общем, аналогично действию ацетилхолина, который они защищают от разрушения ацетилхолинэстеразой. Подробнее о холинэстеразах и их ингибиторах см. монографию [4].

РАДИОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА

Честь открытия РЗА ацетилхолина принадлежит Л. Ф. Семенову. В опытах на мышах им показано, что ацетилхолин по своей активности не уступает гистамину (приблизительно 10% выживаемости мышей при 0,2 *мг* на мышь, 1000 *р* γ-облучения Co^{60} *). Еще более высокую защиту показал М-холиномиметик фурамон (*а*) (приблизительно 20% выживаемости), в то время как никотин (*б*) не обладал РЗА [13]



а



б

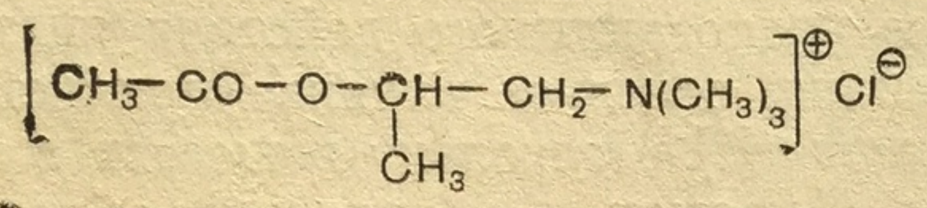
Синтетический аналог ацетилхолина — карбохолин

$$\left[H_2N-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_3\right]^{\oplus}Cl^{\ominus}$$

медленно разрушаемый холинэстеразами, дал еще лучшие результаты (40% выживаемости мышей, внутрибрюшинно 1 *мг/кг* за 3—5 *мин* до облучения в дозе 800 *р*), а бромид и хлорид ацетил-β-метилхолина — метахолин — (36 *мг/кг*) обеспечили вы-

* РЗА ацетилхолина очень возрастает в условиях однократного γ-облучения с высокой мощностью дозы (мыши — приблизительно 25% выживаемости, крысы — 35% за 5 *мин* до облучения в дозах 1200 и 950 *р* соответственно) [10].

живаемость приблизительно 80% мышей [25]



Иодид ацетилтиохолина $\left[(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-CH_2-CH_2-SCOCH_3\right]J^{\ominus}$ обладает очень малой РЗА [7].

Очень мало изучена РЗА ингибиторов ацетилхолинэстеразы: физостигмин и прозерин обладали меньшей РЗА, чем ацетилхолин [13]. М- и Н-холинолитики (см. ниже), а также курареподобные вещества РЗА не обладают [13].

Таким образом, несмотря на то, что синтезировано и детально фармакологически изучено огромное число аналогов ацетилхолина и ингибиторов холинэстеразы, лишь ничтожное число их попало в поле зрения радиобиологов.

Дальнейшие исследования по выявлению радиопротекторов в этом ряду весьма желательны.

ФАРМАКОЛОГИЯ СВОЙСТВА

Токсичность ацетилхолина сильно зависит от вида животного и способа введения препарата. Так, летальные дозы ацетилхолина для мышей и крыс составляют 20 *мг/кг* внутривенно, но $ЛД_{100}$ для мышей при подкожном введении — 170 *мг/кг*. Гибель животных наступает вследствие бронхоспазма (при подкожном введении) или остановки сердца (внутривенно) [28].

Фармакологическое действие ацетилхолина принято делить на мускарино- и никотиноподобное. Мускариноподобные эффекты ацетилхолина имитируют раздражение постганглионарных парасимпатических волокон, аналогичное действию алкалоида мускарина (см. с. 210). Они проявляются в падении кровяного давления, сужении зрачка, расширении кровеносных сосудов, замедлении сердечной деятельности, спазме гладкой мускулатуры бронхов и других органов с парасимпатической иннервацией, усилении деятельности желез с этой иннервацией (слюно- и потоотделение), усилении перистальтики кишечника.

Мускариноподобное действие ацетилхолина снимается атропином, и тогда проявляются никотиноподобные эффекты. Никотиноподобное действие ацетилхолина, аналогичное действию никотина, проявляется во влиянии на вегетативные ганглии и надпочечники. Кровяное давление повышается вследствие выброса адреналина, рефлекторно возбуждается дыхание. Возбуждение синапсов в произвольной мускулатуре (концевые пластинки мышечных клеток) также связано с никотиноподобным действием. Более подробные сведения см. в работах [2, 28].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

В механизме радиозащитного действия ацетилхолина, как и в случае гистамина, основное влияние приписывается падению кровяного давления [1]. Поскольку вещества с мускариноподобным действием (фурамон и метахолин) обладают РЗА более высокой, чем сам ацетилхолин, а никотин не является радиопротектором, радиозащитное действие ацетилхолина можно связать с его мускариновыми эффектами. К сожалению, сам мускарин, по-видимому, в этом отношении не был изучен. Однако известно, что атропин снимает РЗА холиномиметиков [25]. По очень интересным наблюдениям Л. Ф. Семенова, ацетилхолин потенцирует действие других биогенных аминов (адреналина, серотонина, гистамина) [13]. Видимо, дальнейшее изучение этого вопроса будет весьма полезно для понимания фармакологического аспекта действия радиопротекторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Бак З.** Химическая защита от ионизирующей радиации. Пер. с англ. Под ред. А. М. Кузина. М., Атомиздат, 1968.
2. **Барлоу Р.** Введение в химическую фармакологию. М., Изд-во иностр. лит., 1959.
3. **Бузников Г. А.** Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М., «Наука», 1967, с. 26.
4. **Голиков С. Н., Розенгарт В. И.** Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. Л., «Медицина», 1964.
5. **Гончаренко Е. Н., Кудряшов Ю. Б., Бриедис И.** «Докл. АН СССР», 1970, т. 191, с. 948.
6. **Катц Б.** Нерв, мышца и синапс. Пер. с англ. М., «Мир», 1968.
7. **Костюковский Я. Л., Владимиров В. Г., Стрельников Ю. А., Славачевская Н. М.** «Радиобиология», 1971, т. 11, с. 141.
8. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства. Ч. II. М., «Медицина», 1972, с. 163.
9. **Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В.** Ацетилхолин. М.—Л., «Наука», 1970.

9а. **Мэррей А., Уильямс Д.** Синтезы органических соединений с изотопами углерода. Ч. 1. Пер. с англ. М., Изд.-во иностр. лит., 1961, с. 605, 608.

9б. **Там же**, с. 508.

9в. **Мэррей А., Уильямс Д.** Синтезы органических соединений с изотопами галоидов, азота и т. д. М., Изд-во иностр. лит., 1962, с. 275.

10. **Овакимов В. Г., Айрапетян Г. М., Иванов В. Н. и др.** «Радиобиология», 1970, т. 10, с. 561.
11. **Рапопорт С. Я., Кричевская Е. И., Зубкова С. Н.** «Докл. АН СССР», 1964, т. 155, с. 1198.
12. **Рачинский Ф. Ю., Танк Л. И., Титов А. В., Ямпольская Л. И.** В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., «Медицина», 1964, с. 228.
13. **Семенов Л. Ф.** Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. Л., «Медицина», 1967, с. 58.
14. **Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Парибок В. П.** Противолучевые средства. М., Изд-во АН СССР, 1961, с. 134.
15. **Томсон Дж.** Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Пер. с англ. Под ред. Е. Ф. Романцева. М., Атомиздат, 1964, с. 108.
16. **Успенский В. И.** Гистамин. М., Медгиз, 1963.
17. **Юденфренд С. Ю.** Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. Пер. с англ. М., «Мир». 1965, с. 169.

18. **Alexander P., Bacq Z., Cousens S. e. a.** Radiat. Res., 1955, v. 2, p. 392.
19. **Bacq Z.** Acta Radiol., 1954, v. 41, p. 47.
20. **Bertaccini G., Impicciatore M., Vitali T., Plazzi V.** Il Pharmaco (Ed. Sci), 1972, v. 27, p. 680.
21. **Biosynthese** der Alkaloide, Herausg. K. Moth, H. Schütte, Berlin, VEB Deutscher Verlag, 1969, S. 177.
22. **Boit H.** Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Berlin, Akademik Verlag, 1961, S. 2.
23. **Brown D., Tomchick R., Axelrod J.** J. Biol. Chem., 1959, v. 234, p. 2948; Cp. **Gustafsson A., Forshell G.** Acta Chem. Scand., 1963, v. 17, p. 541.
24. **Buffoni F.** Pharmacol. Rev., 1966, v. 18, p. 1163.
25. **Burnett W., Burke A., Upton A.** Amer. J. Physiol., 1953, v. 174, p. 254.
26. **Carforth B., Pyman F.** J. Chem. Soc., 1935, p. 489.
27. **Clifford J., Taberner P., Tunnicliff G. e. a.** Biochem. Pharmacol., 1973, v. 22, p. 535.
28. **Dallemagne M.** «Pharmacodynamie biochimique» par Z. Bacq, Paris, Masson et Co, 2d Ed, 1961, p. 155.
29. **Dallemagne M.** Hystamine. In: Bacq's «Fundament. of Biochem. Pharmacol.», Pergamon Press, 1971, p. 326.
30. **Ellenbogen L., Kelly R., Taylor R., Stubbs Ch.** Biochem. Pharmacol., 1973, v. 22, p. 939.
31. **Flemming K.** Naturwiss., 1957, Bd 44, S. 239.
32. **Hampton J., Rider L., Goka T., Preslock J.** Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1972, v. 141, p. 974.
33. **Hebb C.** Physiol. Revs, 1972, v. 52, p. 918.
34. **Hefter-Heubner's** Handb. exptl Pharmacol., v. 18, Part I, Springer Verlag, N. Y., 1966.
35. **Jones R.** J. Amer. Chem., Soc., 1949, v. 71, p. 383.
35a. **Klett R., Fulpius B., Cooper D. e. a.** J. Biol. Chem., 1973, v. 248, p. 6841.
36. **Koch R.** Strahlentherapie, 1964, Bd 125, S. 140.
37. **Koessler K., Hanke M.** J. Amer. Chem. Soc., 1918, v. 40, p. 1716.
37a. **Khayyal M., Tolba H., El-Hawary e. a.** Europ. J. Pharmacol., 1974, v. 25, p. 287.
38. **Ladner H., Düsterlho R.** Naturwiss, 1965, Bd 52, S. 393.
39. **Langendorff H., Koch R.** Strahlentherapie, 1955, Bd 98, S. 245.
39a. **Malthe—Sorenssen, Andersen R., Fonnum F.** Biochem. Pharmacol., 1974, v. 23, p. 577.
40. **Melching H., Streffer C.** In: Fortschr. Arzneimittelforsch. Bd 9, Basel, 1966, S. 80.
41. **Melching H., Streffer C., Ladner H., Allert U.** Naturwiss., 1964, Bd 51, S. 266.
42. **Mourret A., Agnius-Delord A., Rinaldi R.** C. r. Acad. Sci., 1972, v. 275, p. 2985.
43. **Reuse J.** In: «Pharmacodynamie biochimique» par Bacq, Masson et Co., Paris, 1961, p. 230.
44. **Rinaldi R., Bernard Y.** Compt. rend. Acad., Sci., 1962, v. 254, p. 4217.
45. **Rinaldi R., Bernard Y.** Compt. rend. Acad. Sci.. 1964, v. 258, p. 6251.
46. **Rinaldi R., Bernard Y., Guilhermet. M.** Compt. rend. Acad. Sci., 1965, v. 261, p. 570.
47. **Roushdy H., Pierotti T., Polverelli M.** Z. Naturforsch., 1970, Bd 25B, S. 80.
48. **Schayer R., Karjala S.** J. Biol. Chem., 1956, v. 221, p. 307.
49. **Schayer R.** Physiol. Revs, 1959, v. 39, p. 116.
50. **Smissman E., Warner V.** J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 681.
50a. **Snyder S., Axelrod J., Bauer H.** J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1964, v. 144, p. 373.
51. **Van Bekkum D., de Grost.** Цит. по: Melching H., Streffer C. [40], S. 81.
52. **Vittorio P., Whitfield J., Rixon R.** Radiat. Res., 1971, v. 47, p. 191.
53. **Werle E.** Biochem. Zeit., 1936, Bd 288, S. 292.
54. **Werle E.** Biochem. Zeit., 1940, Bd 304, S. 201.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время среди части радиобиологов наметилось, как нам кажется, некоторое охлаждение к проблеме фармако-химической защиты млекопитающих от ионизирующих излучений. Парадоксально, что в наиболее резкой форме это положение сформулировал Томсон, еще в 1954 г. утверждавший, что, «по крайней мере в настоящий момент, экранирование всего тела является единственной защитной мерой, в которую безоговорочно верит сам автор» [8]. С этим положением спорить весьма трудно, так как оно равноценно утверждению, что самый верный способ избежать побочного действия любого лекарства — это вообще не болеть. Однако все расширяющиеся контакты человечества с источниками ионизирующего излучения не позволяют рассматривать физическую защиту как единственно возможную. Это относится к аварийным ситуациям в атомной промышленности и на флоте, к проблеме дальних космических полетов и, наконец, к еще мало изученной возможности использования радиопротекторов при тотальном и крупнопольном облучении в онкологической практике. Возможно, что подобный негативизм связан с тем, что некоторые особо эффективные препараты, например цистамин, АЭТ, серотонин, оказались для человека слишком токсичными при применении в качестве радиопротекторов. Приведенный материал показывает, однако, что для такого пессимизма нет никаких оснований.

Во-первых, глубокое фармакологическое изучение этих веществ позволит, несомненно, найти способы купирования побочных реакций, возникающих при их медицинском применении. При этом следует особо обратить внимание именно на эту сторону вопроса, а не на снижение токсичности в острых опытах, как это считают некоторые исследователи, так как по этим показателям и по широте терапевтического действия указанные аминотиолы и индолилалкиламины находятся на

уровне многих обычно применяемых лекарственных веществ.

Здесь мы, естественно, сталкиваемся со сложными вопросами оценки в клинике эффективности действия того или иного радиопротектора на человека. Однако обсуждение их выходит за рамки настоящей книги.

Во-вторых, и среди аминотиолов, и среди индолилалкиламинов в последние годы найдены вещества, обладающие очень большой широтой терапевтического действия, по крайней мере, в опытах на мышах. Неотложной задачей дальнейших исследований должно явиться изучение их РЗА, острой и хронической токсичности на собаках и обезьянах, а также исследование переносимости препарата в условиях клиники на добровольцах.

В нашей книге мы сознательно ограничились описанием только основных классов радиопротекторов: аминотиолов, индолилалкиламинов, арилалкиламинов и других биогенных аминов (гистамин, ацетилхолин). Сложные вопросы фармако-химической защиты при помощи природных и синтетических полимеров требуют рассмотрения в специальной монографии. Особого обсуждения заслуживают также важные исследования в области комбинированного применения радиопротекторов. Следует заметить, что, несмотря на обилие экспериментальных данных о защите млекопитающих различными «рецептурами», данные по фармакологии последних практически отсутствуют, а это, естественно, не дает возможности оценить практическую значимость таких комбинированных радиопротекторов.

Большое значение с практической точки зрения представляет вопрос о возможности или невозможности защиты от облучения тех или иных злокачественных новообразований радиопротекторами разных классов и их комбинациями. К сожалению, вопрос этот далек от своего разрешения. Отдельные противоречивые данные, полученные в опытах с перевивными опухолями, не позволяют сделать каких-либо определенных выводов. Необходимы упорные систематические исследования в этой области на спонтанных опухолях животных. Это в полной мере относится и к проблеме использования радиопротекторов для снижения токсичности алкилирующих и иных препаратов, применяемых в химиотерапии злокачественных новообразований. Ценность этих исследований, особенно применительно к лейкозам, как нам кажется, трудно переоценить.

В последнее время некоторые радиобиологи, «разуверившись» в отношении химической защиты, обрати-

ли свое внимание на группу радиосенсибилизаторов. Спору нет, теоретическая значимость последних несомненна. Однако на пути их практического использования в онкологии встают те же трудности, что и в случае радиопротекторов.

Наконец, хочется остановиться на некоторых вопросах фармако-химической защиты, еще далеких от своего разрешения. Это во-первых, вопрос о возможности использования радиопротекторов для защиты от мутагенного действия ионизирующего излучения. Недавно он был рассмотрен в монографии И. Б. Моссе [5]. Среди описанных нами классов радиопротекторов ни аминотиолы, ни индолилалкиламины пока не могут рассматриваться как вещества, обеспечивающие эффективную генетическую защиту половых клеток. Число подобных исследований крайне мало и ограничено изучением лишь нескольких соединений (цистеин, цистеамин, АЭТ, цистафос, глутатион — аминотиолы, серотонин и мексамин — индолилалкиламины). Исследованные И. Б. Моссе производные индена, видимо, более перспективны. Однако потребуется еще большая работа, прежде чем они могут быть испытаны в клинических условиях. В целом указанный вопрос находится еще в начальной стадии изучения.

Вторая важнейшая и пока еще нерешенная проблема радиобиологии — рассмотрение механизмов действия радиопротекторов.

До сих пор остается открытым вопрос, обеспечивает ли все многообразие радиопротекторов защиту от излучений по различным, специфическим для каждого класса механизмам, или он является общим для всех радиопротекторов. Во многих монографиях, особенно более ранних, все радиопротекторы разделены на два больших класса: аминотиолы, действующие на клеточном уровне, и фармакологически активные вещества, РЗА которых реализуется на уровне целого организма, скорее всего по гипоксическому механизму (индолилалкиламины, катехоламины, гистамин, ацетилхолин, *п*-аминопропиофенон, цианиды и т. д.). Мы уже указывали, что такая точка зрения неверна по существу дела. Любое воздействие на организм при помощи физиологически активных веществ в достаточно высоких дозах является фармакологическим по определению и в этом отношении аминотиолы не отличаются от индолилалкиламинов. Несомненно также и то, что все перечисленные радиопротекторы не составляют единой фармакологической группы веществ, а по ряду показателей их действие на организм прямо противоположно. В то же

время по некоторым биохимическим реакциям между ними есть и нечто общее: все они в той или иной степени повышают концентрацию сульфгидрильных соединений в организме, способствуют высвобождению или новообразованию биогенных аминов (серотонин, катехоламины, гистамин), снижают уровень продуктов окисления высших ненасыщенных жирных кислот и т. д.

Э. Я. Граевский [1] наиболее четко сформулировал гипотезу о едином механизме действия радиопротекторов и вообще средств, повышающих радиорезистентность: «Сульфгидрильные соединения, как природные, так и появляющиеся в биологической системе в повышенных количествах под влиянием противолучевых агентов, оказывают защитное действие, инактивируя продукты радиолиза биомакромолекул, важных для жизнедеятельности клетки». Эти взгляды были экспериментально обоснованы в серии прекрасно выполненных работ. Тем не менее, гипотеза Э. Я. Граевского оставляет нерешенным ряд вопросов, из которых самым существенным является следующий: какие конкретно биохимические механизмы лежат в основе повышения уровня эндогенных тиолов в клетке при экзогенном введении аминотиолов или гипоксии? Кроме того, она молчаливо предполагает, что все остальные радиопротекторы, кроме аминотиолов, должны действовать по гипоксическому механизму, что едва ли правильно.

Все сказанное еще в большей степени относится к гипотезам, объясняющим радиозащитное действие высвобождением биогенных аминов (серотонина — Е. Н. Гончаренко, катехоламинов — В. И. Кулинский). Кроме того, с указанных позиций трудно объяснить характерную для радиопротекторов, как впрочем и для других фармакологически активных веществ, связь химическое строение — действие. Возникает вопрос, например, почему 2-меркаптоэтил- и 3-меркаптопропиламины, соответственно 5-метокситриптамин, вызывают повышение уровня эндогенных тиолов и аминов и проявляют выраженную РЗА, а близкие по строению 4-меркаптобутиламин и 6-метокситриптамин такого действия не оказывают? Эти факты лучше объяснимы с позиций специфических рецепторов, а не промежуточных веществ того или иного рода.

К сожалению, сравнительных исследований с такими парами структурно близких соединений очень мало. Приятным исключением является работа [4], в которой подобным методом была отвергнута решающая роль конкурентного перехвата радикалов в радиозащитном действии мексамина у млекопитающих.

Сказанное показывает всю сложность вопроса о молекулярных механизмах химической защиты, особенно высших организмов. В этом направлении еще предстоит выполнить огромную работу. Важнейшей задачей, как нам кажется, в этом плане является установление фактов проникновения тех или иных радиопротекторов в клетки критических органов и тканей (в первую очередь, костного мозга и тонкого кишечника) и изучение их взаимодействия с внутриклеточными системами на молекулярном уровне. Признавая стохастическую теорию действия ионизирующих излучений на организм, следует предполагать, что фармако-химическая защита млекопитающих может осуществляться разными протекторами по различным механизмам. Только тщательное фармакологическое и биохимическое изучение их с учетом влияния на мембранные и ферментные системы клетки поможет ответить на данный вопрос. Что же касается целого организма, то никогда не следует забывать о возможном действии радиопротекторов на центральную нервную и эндокринную системы. Особенно это относится к биогенным аминам, и в определенной степени к аминотиолам.

Наконец, третий и весьма существенный вопрос: в какой мере результаты, полученные на экспериментальных животных, могут быть перенесены на человека? Важность этого ответа определяется тем, что клиника не имеет адекватной модели для оценки эффективности радиопротекторов.

Рассмотрим сначала вопрос о природе ионизирующего излучения. Подавляющее большинство экспериментов по изучению РЗА химических соединений проведено в условиях рентгеновского или γ-излучения Co^{60}. Результаты экспериментов на разных млекопитающих (мыши, крысы, собаки, обезьяны) хорошо согласуются друг с другом и, видимо, этот случай не представляет серьезных принципиальных затруднений. Речь будет идти только о выборе оптимальной защитной дозы радиопротектора для человека. Значительно сложнее обстоит дело с протонами высоких энергий и, особенно, нейтронами. Данных здесь очень мало, они зачастую противоречивы и перенос их на человека в настоящее время едва ли возможен (подробно вопросы химической защиты от нейтронного излучения рассмотрены А. Г. Свердловым [6]). Следует заметить, что экспериментальное изучение радиопротекторов почти всегда проводится в условиях равномерного тотального облучения, что на практике может и не иметь места. И хотя с теоретической точки зрения это обстоятельство, видимо, не долж-

но оказывать большого влияния на эффективность радиопротекторов, необходима тщательная экспериментальная проверка данного утверждения. Таких работ пока еще очень мало.

В последнее время пересмотрен вопрос о действии радиопротекторов при фракционированном γ-облучении (С. П. Ярмоненко и сотр.). Интересно, что в случае многократного нейтронного облучения мышей радиопротекторы оказались более эффективными, чем при однократном действии [3]. Однако проблема химической защиты при протяженном облучении, к сожалению, по-прежнему далека от своего разрешения.

Недавно появившаяся работа по изучению β-меркаптопропиламина является яркой иллюстрацией к сказанному [7]. Необходим интенсивный поиск новых радиопротекторов, эффективных в этих условиях.

Во «Введении» мы говорили о необходимости изучения эффективности вновь синтезированных радиопротекторов после облучения. Практическая значимость таких препаратов, особенно в аварийных ситуациях, несомненна. Возможность создания их базируется на современных взглядах относительно продолжительности и обратимости поражений, возникающих в результате действия ионизирующего излучения на клетку. Так, если первая, или физическая стадия, связанная с возбуждением и ионизацией молекул, протекает чрезвычайно быстро (10^{-13} *сек*), также как физико-химическая (10^{-10} *сек*) и химическая (10^{-6} *сек*) — образование и радиационно-химические реакции с участием атомов и радикалов, то биологическая стадия растянута и продолжительность ее оценивается от 1 *сек* до многих лет [2]. В первые часы биологической стадии особое значение имеют метаболические процессы, с участием которых и реализуются процессы радиационного поражения клетки. Поэтому воздействие на них с помощью извне вводимых химических веществ представляет собой обычную фармакологическую задачу. К сожалению, число подобных исследований исчисляется буквально единицами. Необходимо преодолеть психологический барьер, связанный у нас с классическим определением термина «радиопротектор» как вещества, вводимого в организм обязательно до облучения.

Рассматривая в целом проблему поиска новых радиопротекторов за последние годы, необходимо отметить следующее: по-прежнему максимальное количество исследований выполнено в области аминотиолов (США, Англия) и индолилалкиламинов (СССР). Число работ в области других биогенных аминов и синтетических ве-

ществ иного строения невелико. К сожалению, не был открыт ни один принципиально новый класс радиопротекторов. Это обстоятельство, видимо, свидетельствует о неоправданном снижении интереса к этой проблеме среди химиков и биологов, занятых поиском новых лекарственных соединений.

Авторы смеют надеяться, что их скромный труд в какой-то мере послужит стимулом к развитию подобных исследований. Они твердо уверены, что в ближайшее время будут найдены эффективные радиопротекторы, пригодные для практического использования в медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Граевский Э. Я.** Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М., Атомиздат, 1969, с. 104.
2. **Дертингер Г., Юнг. Х.** Молекулярная радиобиология. Пер. с англ. Под ред. В. Д. Жестяникова. М., Атомиздат, 1973, с. 14.
3. **Кавукчан Т. В., Свердлов А. Г.** «Радиобиология», 1975, т. 15, с. 74.
4. **Кравецкая Т. П., Крутяков В. М., Свердлов А. Г.** Там же, с. 336.
5. **Моссе И. Б.** Проблема химической защиты в радиационной генетике. Минск, «Наука и техника», 1974.
6. **Свердлов А. Г.** Биологическое действие нейтронов и химическая защита. Л., «Наука», 1974.
7. **Тихомирова М. В., Давыдова С. А., Водякова Л. М. и др.** «Радиобиология», 1975, т. 15, с. 379.
8. **Томсон Дж.** Защита млекопитающих от ионизирующих излучений. Пер. с англ. Под ред. Е. Ф. Романцева. М., Атомиздат, 1964, с. 173.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3
Введение 5
Список литературы 11

Глава I. АМИНОТИОЛЫ И ДРУГИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ 13

Основные синтетические методы 13
Химические и физико-химические свойства и анализ 15
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 15
Радиозащитные свойства 19
Фармакология 58
Возможные механизмы действия 96
Заключение 99
Список литературы 100

Глава II. ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ 108

Основные синтетические методы 108
Химические и физико-химические свойства и анализ 113
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 114
Радиозащитные свойства 122
Фармакология 139
Возможные механизмы действия 157
Заключение 160
Список литературы 161

Глава III. АРИЛАЛКИЛАМИНЫ 167

Основные синтетические методы 167
Химические и физико-химические свойства и анализ 170
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 171
Радиозащитные свойства 178
Фармакология 182
Возможные механизмы действия 194
Список литературы 196

Глава IV. ГИСТАМИН И АЦЕТИЛХОЛИН 199

Гистамин 199
Основные синтетические методы 199
Химические и физико-химические свойства и анализ 200
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 201
Радиозащитные свойства 203
Фармакология 205
Аналоги, гистаминосвобождающие вещества, антигистаминные препараты 206
Возможные механизмы действия 208
223

Ацетилхолин 209
Нахождение в природе, биосинтез и обмен 210
Радиозащитные свойства 212
Фармакология 213
Возможные механизмы действия 214
Список литературы 214
Общее заключение 216
Список литературы 222

Николай Николаевич Суворов
Виктор Степанович Шашков

ХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Редактор *Л. В. Лещинская*
Художественный редактор *А. Т. Кирьянов*
Обложка художника *В. М. Прокофьева*
Технический редактор *И. Н. Подшебякин*
Корректор *Н. А. Смирнова*

Сдано в набор 27/V 1975 г. Подписано к печати 30/IX 1975 г. Т-15772. Формат 60×90¹/₁₆. Бумага типографская № 2. Усл. печ. л. 14. Уч.-изд. л. 15,3. Тираж 1750 экз. Зак. изд. 71039. Зак. тип. 477. Цена 1 р. 69 к.
Атомиздат, 103031, Москва К-31, ул. Жданова, 5.

Московская типография № 6 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 109088, Москва, Ж-88, Южнопортовая ул., 24.

209
210
212
213
214
214
216
222

Суворов
Шашков

логия
ктики
ОРАЖЕНИЯ

нская
ктор А. Т. Кирьянов
В. М. Прокофьева
р И. Н. Подшебякин
ирнова

но к печати 30/IX 1975 г. Т-15772.
афская № 2. Усл. печ. л. 14.
Зак. изд. 71039. Зак. тип. 477.

Жданова, 5.

олиграфпрома при Государственном
по делам издательств, полиграфии
Ж-88, Южнопортовая ул., 24.

12

Ir. 69 k.

Н.Н. Суворов, В.С. Шашков